



ENSAYOS CLÍNICOS EN ESPAÑA

Ética, normativa, metodología
y aspectos prácticos

Coordinadora: Concepción Martínez Nieto

ÍNDICE DE AUTORES

Francisco Abad Santos

Presidente del CEIC. Hosp. Univ. de la Princesa. Madrid.
Instituto de Investigación Sanitaria Princesa.

Carmen Aguado Menéndez

Jefe de Área de Investigación Clínica y EPAS. Consejería de Sanidad. CAM.

Antonio Aguilar Ros

Director de la Sección de Farmacología Clínica y Farmacia Hospitalaria.
Dpto. de Farmacología. Universidad CEU San Pablo. Madrid.

Cristina Avendaño Fernández

Gerente de Dpto. de Ensayos Clínicos. Fundación para la Investigación Biomédica. Hosp. Univ. Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid.

Jaime del Barrio Seoane

Director General del Instituto Roche.

Jesús Cubero Herranz

Director de la Fundación para la Investigación Biomédica.
Hosp. Univ. Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid.

Carme Fábrega Bosacoma

Especialista en Farmacia Hospitalaria. Presidente CEIC. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. Miembro del Grupo Español de Farmacia Pediátrica.

Ignacio Galicia de Pedro

Farmacólogo Clínico. Coord. de Ensayos Clínicos. UCICEC la Paz.
Hosp. Univ. de la Paz. Madrid.

Marta Isabel Godé Moreu

Asesor Técnico del Área de Ensayos Clínicos. AEMPS.

María Celina González-Colaço

Asesor Técnico del Área de Ensayos Clínicos. AEMPS.

Concepción Martínez Nieto

Miembro CEIC. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia.
Hosp. Univ. de la Princesa. Madrid.

María Yolanda de Mingo Ballesteros

Asesor Técnico del Área de Ensayos Clínicos. AEMPS.

Federico de Montalvo Jääskeläinen

Profesor Doctor en Derecho Constitucional UPCO (ICADE). Miembro CEIC-R.
Socio Director de Asjusa-Letramed.

Alberto Morell Baladrón

Jefe de Servicio de Farmacia. Hosp. Univ. de la Princesa. Madrid.

Eva Negro Vega

Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia.
Hosp. Univ. de Getafe. Madrid.

Dolores Ochoa Mazarro

Coord. de la Unidad de Ensayos Clínicos. Hosp. Univ. de la Princesa. Madrid.
Instituto de Investigación Sanitaria Princesa.

Mara Ortega Gómez

Secretaria del CEIC. Hosp. Univ. de la Princesa. Madrid.

Igor Pinedo García

Miembro del CEIC-HU. Hosp. Univ. de la Princesa. Madrid.
Abogado Asjusa-Letramed.

M^a Jesús Pérez-Íñigo García Malo de Molina

Clinical Research Manager Urology, Dermatology and Internal Medicine.
Astellas Pharma, S.A.

José Luis Poveda Andrés

Jefe de Servicio de Farmacia. Hosp. Univ. y Politécnico la Fe. Valencia.
Presidente de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

María Teresa Pozas del Río

Jefe del Servicio de Farmacia. Hosp. Inf. Univ. Niño Jesús. Madrid.
Miembro del Grupo Español de Farmacia Pediátrica.

Javier Sánchez-Caro

Responsable del Área de Bioética y Derecho Sanitario.
Consejería de Sanidad. CAM.
Académico honorario correspondiente. Real Academia Nacional de Medicina.

María Antonia Serrano Castro

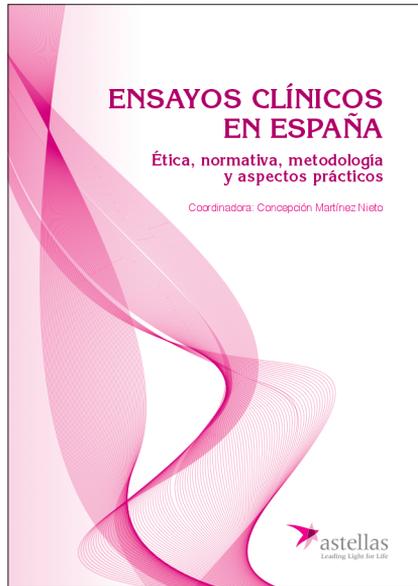
Jefe de Área. Responsable del área de Ensayos Clínicos. AEMPS.

María Tordera Baviera

Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hosp. Univ. y Politécnico la Fe. Valencia.

ENSAYOS CLÍNICOS EN ESPAÑA

Ética, normativa, metodología
y aspectos prácticos



ENSAYOS CLÍNICOS EN ESPAÑA
Ética, normativa, metodología
y aspectos prácticos

Coordinadora:
Concepción Martínez Nieto

Obra original española.

Título: Ensayos Clínicos en España. Ética, normativa, metodología y aspectos prácticos.

Primera edición: Octubre 2010

© Astellas Pharma S.A.

© de esta edición: Master Line & Prodigio S.L.

Todos los derechos reservados.

Prohibida la reproducción total o parcial de este libro ni el almacenamiento en un sistema informático, ni la transmisión de cualquier forma o cualquier medio, electrónico, mecánico, fotocopia, registro u otros medios sin la autorización expresa de los propietarios del Copyright.

Edición: Master Line & Prodigio, S.L

(c/ Las Minas, 1. 28260 Madrid)

ISBN: 978-84-935901-9-2

Depósito Legal: M-43455-2010

Printed in Spain.

Índice

Prólogo. ASTELLAS	7
1. Investigación e Investigación con medicamentos	9
2. Investigación clínica: clases de estudios y de ensayos clínicos. Metodología e interpretación	35
3. Aspectos éticos de los ensayos clínicos	51
4. Aspectos legales de los ensayos clínicos	73
5. CEIC. Composición. Funciones	101
6. Buenas prácticas clínicas	121
7. Documentación necesaria para el desarrollo del ensayo clínico	135
8. Contratos. Financiación de ensayos clínicos	165
9. Monitorización de ensayos clínicos	183
10. Seguimiento de ensayos clínicos	203
11. Gestión de muestras en investigación clínica	223
12. Registro, verificación, notificación y análisis de las reacciones adversas ocurridas en ensayos clínicos con medicamentos.	247
13. Seguridad en el proceso de ensayos clínicos	271
14. Farmacogenómica en los ensayos clínicos	283
15. Inspecciones de ensayos clínicos	305
16. Ensayos clínicos en pediatría	327
ANEXOS:	
Recopilación de Legislación Española. Legislación Europea	343
Abreviaturas	379

Prólogo

JOSE MARÍA MARTÍN DUEÑAS

Director General de Astellas Pharma S.A.

En la actualidad nos encontramos con necesidades médicas no satisfechas que son el motor del progreso científico en el ámbito sanitario y suponen un reto para toda la comunidad científica. El desafío es aún mayor teniendo en cuenta los cambios demográficos y las enfermedades emergentes.

Para superar estos retos científicos y médicos que nos esperan, es necesaria la participación de todos los agentes implicados. Actuando solos, ni las compañías farmacéuticas, ni los investigadores, ni los estados podrán aportar soluciones a estas necesidades médicas.

En este contexto debe situarse la Investigación Clínica en España. Por ello, continuar manteniendo la calidad y cobertura de nuestro Sistema Nacional de Salud, realizar una investigación con los mejores estándares de calidad y el compromiso de la industria farmacéutica en impulsar la Investigación y el Desarrollo en España son fundamentales para el futuro inmediato de la investigación clínica en España.

En este sentido, cabe destacar, que una parte importante de los gastos de I+D de la Industria Farmacéutica en España se dedica a ensayos clínicos, que acaparan el 45% de su inversión total en I+D.

La publicación de este libro coincide con la celebración del quinto aniversario del nacimiento de Astellas Pharma, tras la fusión en abril de 2005 de las dos compañías farmacéuticas japonesas Fujisawa y Yamanouchi. En estos cinco años, Astellas Pharma ha invertido en investigación clínica y proyectos científicos más de 26 millones de euros en España en las áreas de trasplante y urología principalmente.

Astellas ha querido colaborar en la realización de este libro sobre ensayos clínicos en España como parte de su compromiso social, poniendo todos sus recursos al servicio del progreso científico de la medicina en beneficio de los pacientes.

La realización de los ensayos clínicos requiere de conocimientos integrales en diversas áreas, como la Bioética, la implementación de un centro de investigación, el seguimiento del ensayo, su seguridad, aspectos legales y, la normativa nacional e internacional que rige a los ensayos clínicos.

Este libro ha pretendido incorporar estos conocimientos en una obra que reúna la experiencia de expertos y profesionales representantes de todos los sectores involucrados en la investigación: farmacéuticos, médicos, representantes de organismos reguladores a nivel nacional y regional, abogados y representantes de la industria farmacéutica.

Dirigido fundamentalmente a los profesionales sanitarios interesados en el apasionante campo de la investigación clínica, el libro nos conduce a lo largo de sus 16 capítulos al conocimiento con mayor precisión de los diferentes puntos de vista que existen sobre este tema. Esperando que sea de utilidad para todos aquellos que se inician o trabajan en la investigación, concretamente en ensayos clínicos con medicamentos.

Octubre 2010

*The primary difference between anecdotes and science is methodology.
Nesbitt LA. Clinical research. What it is and how it works.*

Capítulo 1 Investigación e investigación con medicamentos

María Tordera Baviera

*Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Hospital Universitario y Politécnico La FE de Valencia.*

José Luis Poveda Andrés

*Jefe de Servicio de Farmacia.
Hospital Universitario y Politécnico La FE de Valencia.
Presidente Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.*

Esquema del capítulo

- La investigación clínica
- La investigación orientada al paciente
- Diseño e implementación de la investigación clínica y la investigación orientada al paciente
 - Aspectos críticos
 - Equilibrio entre validez interna y externa
 - Protección de los sujetos de la investigación
- El ensayo clínico
 - Origen histórico de los ensayos clínicos
- Las fases de desarrollo de una nueva terapia
 - Ensayos clínicos Fase I
 - Ensayos clínicos Fase II
 - Ensayos clínicos Fase III
 - Ensayos clínicos Fase IV
 - Evaluación farmacoeconómica de las nuevas terapias
- La investigación traslacional
 - Del laboratorio a la práctica clínica (T1)
 - De los estudios clínicos a la población (T2)
 - De la práctica clínica a la calidad de los sistemas sanitarios y la mejora de la salud de la población (T3)
- La financiación de la investigación clínica
- Referencias bibliográficas



La investigación clínica

El diccionario de la Real Academia define investigar como “hacer diligencias para descubrir algo” y también como “realizar actividades intelectuales y experimentales de modo sistemático con el propósito de aumentar los conocimientos sobre determinada materia”.

Podríamos deducir fácilmente que el médico que realiza pruebas a un paciente para diagnosticar su enfermedad es un ejemplo de la primera definición, mientras que la segunda, cuando se aplica a la medicina humana, pongamos por caso, para encontrar el mejor tratamiento para una determinada patología, constituye lo que hoy conocemos propiamente por investigación clínica (IC).

En la IC confluyen dos métodos de razonar:

- El método clínico, basado en la observación de cada paciente individual y en la historia clínica, en el cual se produce un incremento sucesivo del conocimiento general a fuerza de pequeños pasos, de muchas observaciones. De esta forma se han producido grandes avances durante el siglo XX, pongamos sólo el ejemplo de la penicilina. Este método es muy importante para generar hipótesis, pero con él es difícil inferir causalidad, debido a los múltiples factores que pueden actuar como elementos de confusión.
- El método estadístico: basado en la formulación de una hipótesis y en una planificada obtención de datos que minimiza la posibilidad de interpretar mal los mismos, sean buenos o malos.

La investigación orientada al paciente

Se define como aquella que es llevada a cabo siempre con sujetos humanos (o material de origen humano como tejidos, especímenes y fenómenos cognitivos) para la cual el investigador (o un colega) interacciona directamente con los individuos del estudio. Se excluyen de esta definición los estudios *in vitro* que utilizan tejidos humanos que no pueden ser relacionados con un individuo vivo.

En su método de trabajo se incluye tanto la intervención como la observación directa o indirecta (a través de registros informáticos de pacientes).

El concepto de investigación orientada al paciente (IOP) es más estricto que el de IC: mientras que la IC incluye los estudios con células huma-



nas, la orientada al paciente requiere un ser humano intacto y vivo. Pero su principal diferencia está en el objetivo, el cual es entender la fisiología humana y los mecanismos de la enfermedad y, a través de esta comprensión, desarrollar tanto la prevención como el tratamiento de las enfermedades.

La investigación orientada al paciente incluye:

- los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad
- los estudios terapéuticos para mejorar una enfermedad o condición.
- los ensayos clínicos.

Una parte importante de la investigación traslacional, que será descrita con posterioridad, es también investigación orientada al paciente.

Los estudios observacionales, aunque no siempre se incluyen específicamente dentro del grupo de investigación orientada al paciente, sí son importantes como generadores de hipótesis.

Un ejemplo de investigación orientada a pacientes es el que llevó a la aparición de los anticuerpos monoclonales contra el HER2 en terapéutica. Primero se observó que un 20% de los pacientes con cáncer de mama (en formas muy agresivas) tenían sobre expresado el factor HER2. Se pensó que un anticuerpo monoclonal específico contra el factor podía ser una terapia efectiva. Se diseñó la molécula y se realizaron ensayos clínicos que demostraron la eficacia. Hoy en día, este medicamento es esencial para tratar a esta clase de pacientes. Existen muchos ejemplos similares y es muy probable que el número sea cada vez mayor en el futuro.

Diseño e implementación de la investigación clínica y de la investigación orientada al paciente

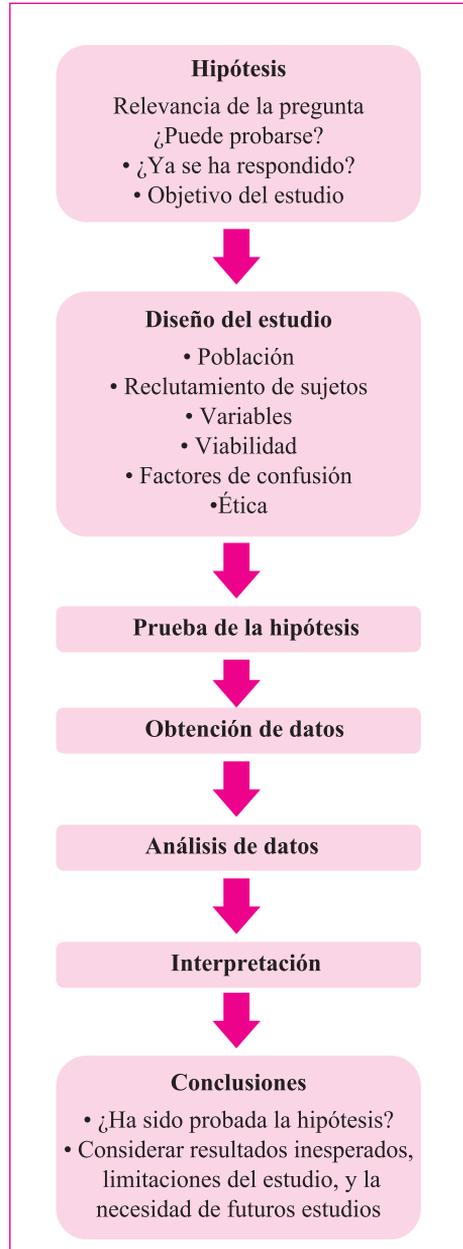
Todo comienza con una duda razonable, una pregunta con relevancia clínica (figura 1) cuya respuesta mejoraría el diagnóstico, el tratamiento, la calidad u otros aspectos de la vida de los pacientes con una determinada patología. Por ejemplo, ¿disminuyen los corticoides la mortalidad por traumatismo craneoencefálico? Esta pregunta debe concretarse lo más posible, ¿disminuye la metilprednisolona en perfusión, administrada en las primeras 8 horas tras un traumatismo craneoencefálico la mortalidad a los seis meses en pacientes con una puntuación en escala de Glasgow 14 o menos? Una buena pregunta en investigación debe ser viable, interesante, novedosa, ética y relevante.



En cuanto al diseño que elijamos, los ensayos clínicos aleatorizados constituyen el “gold estándar” en investigación clínica, pero no siempre será necesario utilizarlos, incluso a veces puede no ser factible ni recomendable. Otros diseños (que no son objeto de este libro) utilizados en pacientes son los estudios observacionales, en los cuales no hay intervención, ni se condiciona la prescripción médica. En la tabla 1 pueden observarse los posibles diseños de un estudio observacional. Por otro lado, no toda la investigación clínica tiene como sujetos a pacientes ni pretende medir la eficacia de una determinada intervención terapéutica.

Durante la fase de diseño, tendremos que decidir qué sujetos se incluyen y se excluyen. Podemos, por ejemplo, decidir excluir a los niños, porque las diferencias farmacocinéticas son importantes y los efectos adversos mayores pero, entonces, los resultados de nuestro estudio no serán válidos para ellos y tendremos una laguna en el conocimiento cuando tengamos que tratarlos en la práctica real. También decidiremos cómo vamos a medir el efecto. Podemos utilizar una variable intermedia más fácil y rápida de medir –por ejemplo, la presión sanguínea en lugar de la mortalidad cardiovascular-, pero

Figura 1. De la hipótesis a la conclusión.



El método de trabajo en investigación clínica. Esquema adaptado de Robertson D, Williams GH, editores. Clinical and traslational science. Burlington: Elsevier, 2009.


Tabla 1. Estudios observacionales.

Diseño	Clave	Ejemplo
Cohortes	Uno o varios grupos seguidos a lo largo del tiempo	Seguimiento de diez años de pacientes con artritis en tratamiento con un anticuerpo monoclonal inmunomodulador para ver los efectos adversos a largo plazo
Estudio transversal	Un grupo o varios examinados en un punto en el tiempo	Prevalencia de efectos adversos a la terapia inmunomoduladora en pacientes con artritis de los diferentes tipos de tratamiento en un momento determinado
Estudio caso control	Dos grupos seleccionados en función de la presencia o ausencia de un determinado resultado	Grupo de Pacientes con un determinado problema (ej: diagnóstico de cáncer) y otro grupo control que no lo presenta (lo más similar posible, par a par). Se compara la administración previa de fármacos inmunomoduladores

nuestras conclusiones no tendrán la fuerza que tendrían si utilizáramos la variable final.

El tomar unas decisiones u otras dependerá de muchos factores: de nuestras observaciones previas sobre la patología o el fármaco, de los conocimientos actuales sobre el tema, de los ensayos clínicos anteriormente realizados, de la viabilidad del estudio, incluso de la financiación de que dispongamos. Se decida lo que se decida, todo ello debe estar claramente descrito en un protocolo y justificado.

Por último, en las conclusiones, hay que ver si se ha logrado probar la hipótesis, decir hasta qué punto el conocimiento obtenido es generalizable a toda la población, analizar los datos que se han obtenido y reconocer las limitaciones del estudio.

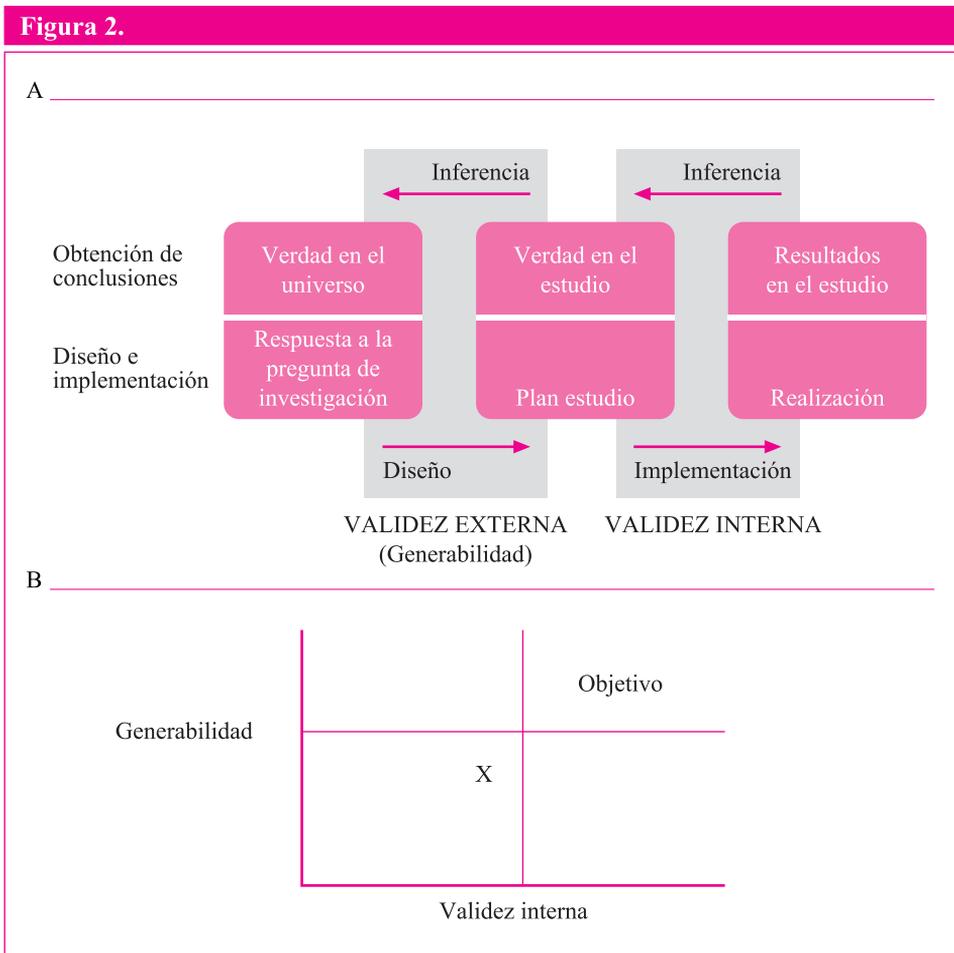
Aspectos críticos en el diseño de la IC

Equilibrio entre validez interna y externa de los resultados

En general, las muestras con criterios de inclusión muy estrictos son más homogéneas, hacen que sea más fácil el control de los sesgos y suelen aumentar la validez interna (la posibilidad de afirmar con seguridad que los resultados de nuestro estudio son correctos). En cambio, las



muestras con criterios de selección más laxos hacen que los resultados tengan mayor validez externa (que sean más generalizables) pero pueden disminuir la validez interna del estudio. No siempre, sin embargo, a mayor validez interna, menor validez externa y viceversa, ya que ambas dependen de otros factores como de la correcta implementación del estudio, del diseño utilizado, del tamaño de la muestra y otros aspectos estadísticos importantes. El objetivo de un estudio bien realizado es conseguir maximizar ambas (figura 2).



A: Validez interna y externa en un estudio de investigación. Adaptada de Hulley SB, editor. *Designing clinical research* (3th ed). Lippincott, Philadelphia, 2007.

B: Relación entre validez interna y externa en un estudio.



Protección de los sujetos de la investigación

La investigación orientada al paciente utiliza un método idéntico al descrito para la IC pero tiene requisitos mayores y exclusivos debido a que es necesario proteger a los sujetos de la investigación:

- Aspectos del diseño del estudio: elección del comparador, consideraciones respecto al placebo y la necesidad de existencia de un tratamiento estándar, elección de “endpoints”, farmacovigilancia, monitorización externa de datos, evaluación previa de la relación riesgo beneficio para los sujetos de acuerdo al diseño del estudio, forma de reclutamiento de sujetos, etc.
- Aspectos éticos: Siempre que haya sujetos humanos vivos, es necesaria la evaluación por un comité ético de investigación clínica.
- Aspectos regulatorios: Afectan a todos los estudios con medicamentos.

Estos requisitos son máximos cuando se trata de ensayos clínicos, y se verán en otros capítulos.

El ensayo clínico

La ley española de Garantías y Uso Racional del Medicamento define el ensayo clínico como toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia.

El ensayo clínico aleatorizado constituye hoy la herramienta principal para generar evidencia. El punto esencial del mismo es la asignación, de manera aleatoria, de la intervención que se realiza, como forma de equilibrar entre los grupos los factores de confusión, incluyendo aquellos que nos sean desconocidos.

Origen histórico de los ensayos clínicos

El primer ensayo clínico que hoy aceptaríamos como tal es el que se realizó en 1947 por parte del British Medical Council para probar la eficacia de la estreptomina en pacientes tuberculosos. Este ensayo era ale-



atorizado (mediante un método que hoy consideraríamos válido) y parcialmente ciego (para el radiólogo).

Pero llegar hasta aquí no fue fácil. La historia de los ensayos clínicos, exceptuando algunas anécdotas anteriores, comienza aproximadamente en el siglo XVIII, cuando Lind, un cirujano de la marina inglesa, probó diferentes remedios frente al escorbuto en 12 pacientes, separándolos en parejas y administrando a cada una de ellas una terapia distinta. Por supuesto, sólo se curaron los que recibieron cítricos, pero entonces no se sabía ni el origen ni la cura de la enfermedad, y el experimento de Lind tenía de interesante precisamente eso, la planificación de un procedimiento experimental para probar diversas curas que estaban de moda en la época y demostrar cuál era la eficaz.

Posteriormente, en el siglo XIX, Louis propuso un método numérico para cuantificar los resultados de la experimentación. Llamó la atención de los investigadores, diciéndoles que sólo si medían mediante números los resultados de lo que hacían podrían llegar a conclusiones. Su método fue popular y lo utilizaron investigadores como Lister. Éste último demostró, gracias a él, la importancia de la utilización de antisépticos en la cirugía. Otra idea de Louis, ya esbozada por Lind, fue, además, que sólo se podían comparar entre sí pacientes o grupos de pacientes que fueran similares en todo menos en la intervención. Sin embargo, quedaría para Bradford-Hill, más de cien años después, el encontrar un método que realmente hiciera comparables los grupos.

Fisher, el padre de la estadística, fue el primero en realizar un experimento aleatorizado, aunque no precisamente en medicina, sino en agricultura, su campo de trabajo. Amberson aplicó por primera vez la aleatorización en 24 pacientes afectados de tuberculosis. Para aleatorizarlos, lanzó cada vez una moneda al aire. Pero fueron los experimentos del British Medical Council, dirigidos por Bradford-Hill, los que iniciaron la era moderna de los ensayos clínicos con grandes muestras de pacientes y ensayos cuidadosamente planificados con antituberculosos, antihistamínicos, cortisona y aspirina en el tratamiento de la artritis y anticoagulantes en la enfermedad cerebrovascular. En América, los primeros ensayos clínicos se inician poco después, en 1951 y posteriormente se generalizan en Canadá y Europa.

A partir de los cincuenta hay comparativamente muchos menos cambios metodológicos en el diseño de los ensayos pero hay importantes cambios regulatorios y éticos. El caso de la talidomida, en los años sesenta, supu-



so un punto de inflexión a la hora de autorizar un nuevo fármaco. Hasta entonces, las agencias reguladoras otorgaban la autorización de comercialización con dossieres mínimos sobre eficacia y apenas se incluía la seguridad. Desde luego, no eran necesarios estudios de toxicidad en animales sobre embarazo, elemento que tal vez habría prevenido el desastre. El poder teratógeno de la talidomida cambia todo eso. A partir de entonces, los dossiers que deben presentarse en las agencias se hacen progresivamente más complejos y amplios y, poco a poco, la realización de ensayos clínicos aleatorizados para demostrar la eficacia deviene una norma básica, sin la cual los nuevos medicamentos no pueden ser aprobados.

Paralelamente a la dimensión metodológica y reguladora, se desarrolló a la ética de la investigación. El primer consentimiento informado por escrito del que se tiene constancia es de 1900, durante la epidemia fiebre amarilla en Cuba, y lo realizó Walter Reed, un coronel del ejército americano.

La primera mitad del siglo XX, hasta desembocar en los campos de concentración nazi, está plagada de experimentos que hoy consideraríamos inhumanos. El código de Nuremberg estableció la necesidad de que se informara al paciente y se le pidiera consentimiento, pero éste tardaría en generalizarse. La primera declaración de Helsinki de la AMM se hizo de 1964, pero aún entonces, y a pesar de la importancia que se daba al consentimiento informado, éste estaba ausente en muchas ocasiones, o viciado. Beecher recoge numerosos casos de experimentos poco éticos durante los años sesenta.

En la década de los setenta, el salto a la prensa del caso Tuskegee, una investigación que duró décadas y en la cual centenares de pacientes de sífilis permanecieron sin tratar después de la aparición de la penicilina, provocó cambios fundamentales, como el nacimiento de los comités éticos de investigación y la publicación del informe Belmont, cuya definición de principios, respeto a las personas, beneficencia y justicia, es hoy un pilar fundamental de la evaluación ética de protocolos. Carol Levine, un importante abogado americano experto en salud, dijo, con razón, que la ética de la investigación clínica nació en el escándalo y creció en el proteccionismo.

La década de los ochenta supone el inicio de los ensayos clínicos en España, gracias a la aparición de las primeras leyes que los regulan y el despegue en la investigación es aún mayor tras el RD de 1993. Al mismo tiempo, se generalizan en Europa y los países desarrollados las legislacio-



nes que regulan los ensayos clínicos y la declaración de Helsinki se modifica para adaptarse a los cambios. Pronto, muchos más organismos intervienen, por ejemplo la OMS, para dictar directrices éticas en los estudios internacionales, especialmente, en países en vías de desarrollo.

En la década de los ochenta y noventa, el progresivo desarrollo de la informática permite la rápida acumulación de datos a partir de centenares de pacientes a lo largo de todo el mundo. Peto, Yusuf, Sleight, y Collins inician la era de los grandes ensayos clínicos multicéntricos, con el primer estudio internacional sobre supervivencia tras el infarto (ISIS-1, 1986) en el que comprobaron que sólo aleatorizando diez mil pacientes podían comprenderse por completo los beneficios y riesgos de los betabloqueantes. Muchos de estos grupos (GISSI, ISIS, etc) se conciben como estructuras de cooperación permanente. El número de los mismos no ha hecho sino ampliarse con los años, especialmente en el campo de la oncología.

En la década actual, las tecnologías basadas en la arquitectura cliente-servidor y la World wide web están en continuo desarrollo. A través de cuaderno de recogida de datos electrónico (e-CRF), los datos de los pacientes de los ensayos clínicos son recogidos, enviados y analizados rápidamente. Se transmite con tan solo un clic la información clínica, biológica y de imagen de forma masiva e rápida, que puede así ser estudiada y analizada por varias personas a la vez, en un tiempo record e, incluso, ser comentada luego por teleconferencia.

En algunos casos, el intercambio de datos a través de la web es instantáneo y es sólo cuestión de tiempo que se generalice para todos los ensayos. Quizás en el futuro, el monitor, o una persona del comité central de monitorización de datos del ensayo, a cientos de kilómetros, puedan consultar en tiempo real la radiografía que se le acaba de realizar al paciente una hora antes, la decisión del médico de administrar el fármaco del estudio o no, la preparación del mismo en el servicio de farmacia y el horario y el tiempo de administración y los efectos adversos que se han presentado durante la infusión. A este respecto, sería muy interesante poder intercambiar datos entre aplicaciones del propio hospital y los propios e-CRF, siempre salvaguardando la confidencialidad de la historia clínica.

Otro recurso que se ha desarrollado extraordinariamente gracias a internet es el registro público de los ensayos clínicos que están ejecutándose de forma que profesionales y pacientes, puedan consultar los ensayos que se están realizando en el mundo en una determinada patología



o con un determinado fármaco y cuáles son las características de cada uno de ellos. Se ha desarrollado un esquema de lo que estos registros deben contener (fármaco, patología, criterios de selección de los pacientes, tratamiento, persona/s de contacto, etc).

De la misma forma, una vez el ensayo realizado y analizados los datos, éstos deben ser públicos, como forma de evitar la no divulgación de ensayos con resultados negativos, cuya existencia acaba siendo desconocida por los médicos prescriptores por resistencia de las compañías a darlos a conocer. Existen normas (el RD 223/2004 es una de ellas) que establecen la obligación de publicarlos para su discusión científica en revistas o, si esto no es posible, en un registro público (como los anteriores o como Cochrane) tanto si los resultados son positivos o negativos. Para fomentar el registro público un importante número de revistas ya exigen el registro previo de los ensayos clínicos que se presenten para su revisión y publicación.

Las fases de desarrollo de una nueva terapia

Los ensayos clínicos pueden utilizarse –de hecho se utilizan-, para evaluar una gran variedad de intervenciones. Hay ensayos clínicos para comparar técnicas quirúrgicas, o una de ellas frente a la no intervención; los hay para investigar la eficacia de productos sanitarios, de dispositivos, de métodos preventivos, de estrategias sanitarias. Sin embargo, es cierto que se han popularizado en el campo del desarrollo de nuevos fármacos mucho más que en otros. La razón más importante es la fuerte regulación legal de los medicamentos, que deben demostrar la eficacia y la seguridad mediante ensayos clínicos aleatorizados antes de que la FDA, la EMEA o la Agencia Española del Medicamento concedan la licencia de comercialización.

Pero existen otras razones que pueden verse claramente cuando comparamos por ejemplo el tratamiento farmacológico con el quirúrgico. En el primero hay más uniformidad y se pueden controlar mejor los sesgos, por ejemplo, el del observador, con el uso del enmascaramiento y de placebos; el efecto del tratamiento farmacológico suele ser menor y más difícil de comprobar mediante la observación clínica que el del tratamiento quirúrgico; y la relación beneficio riesgo a corto plazo es más uniforme y fácil de medir en el tratamiento farmacológico. También es importante la tradición. Hoy en día es impensable evaluar el efecto de una nueva terapia sin



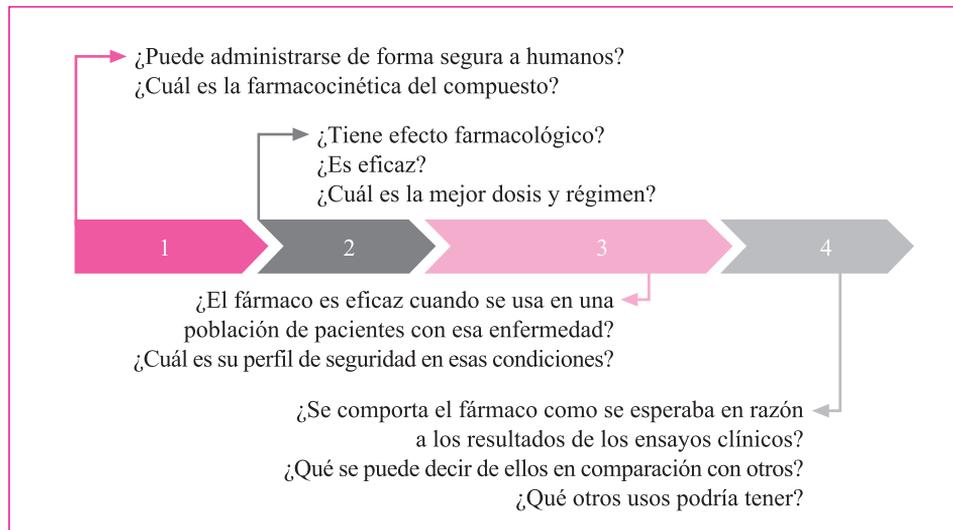
realizar al menos un ensayo clínico. No puede decirse lo mismo de otros campos, como el de la cirugía, el de los productos sanitarios y el de la medicina alternativa.

Tabla 2. Desarrollo de nuevos fármacos.

Fase I	Primera administración a humanos	Sujetos: Número reducido. Voluntarios sanos excepto en oncología (pacientes) o si se trata de fármacos una toxicidad inaceptable en personas sanas Objetivo: Evaluar seguridad y tolerancia Averiguar la dosis máxima tolerada Oncología: averiguar toxicidad limitante de dosis y llegar a una dosis recomendada para los estudios fase II Conocer farmacodinamia y farmacocinética en humanos
Fase II	Primeros ensayos para evaluar la nueva terapia	Sujetos: Número bajo de sujetos Objetivos: primera evaluación de la eficacia Ampliar conocimientos sobre seguridad (determinar incidencia de efectos adversos), farmacodinamia y farmacocinética. Evaluar la dosis respuesta y encontrar la dosis que será probada en los ensayos fase III
Fase III	Grandes ensayos para comparar la nueva terapia con la estándar	Sujetos: Número elevado de sujetos Objetivo: eficacia comparada (frente a placebo y/o frente a fármaco control). Detección de efectos adversos poco frecuentes (1 por mil)
Fase IV	Ensayos clínicos en condiciones de uso autorizadas	Sujetos: Número amplio. Criterios de selección lo más amplios posible. Eficacia y seguridad en determinadas condiciones de uso o comparadas frente a otras terapias existentes. Se diferencian de los estudios fase III en que las condiciones de uso para la terapia experimental y la terapia control son las aprobadas en la ficha técnica. Se diferencian de los estudios postautorización en que en éstos últimos no hay intervención ni se condiciona la prescripción médica mientras que en los fase IV sí se hace, habitualmente a través de la aleatorización



Figura 3. Desarrollo de un nuevo fármaco.



Adaptada de Robertson D, Williams GH, editores. Clinical and traslational science. Burlington: Elsevier, 2009.

La tabla 2 describe las fases tradicionales de desarrollo de un nuevo fármaco. Aunque es muy útil para orientarse, debe interpretarse con cuidado, ya que el desarrollo del fármaco es un proceso continuo (figura 3). Con frecuencia, dos fases se combinan en un sólo estudio, o se están realizando al mismo tiempo ensayos de fases diferentes. Además, puede ocurrir que para una sola fase haya varios ensayos que analizan aspectos distintos del fármaco o indicaciones o poblaciones de pacientes distintas entre sí.

Ensayos clínicos fase I

Constituyen la primera administración del fármaco en seres humanos y pretenden recoger datos para evaluar si se debe continuar con los ensayos clínicos o no. Un gran número se quedan en esta fase o en la siguiente. De cada cinco moléculas que llegan a probarse en seres humanos, solo una será comercializada.

Los estudios fase I se realizan en voluntarios sanos (salvo en el caso de oncología), en unidades especializadas, autorizadas a tal efecto por la administración. Suelen estar ligadas a un hospital con UCI, o en contacto estrecho con el mismo. Requieren tener en la misma unidad todos los elementos necesarios para realizar una reanimación en caso de urgencia.



Cada estudio fase I suele tener entre 8 y 36 sujetos y el total de la fase requiere entre 30 y 100 en función de los datos que se desean obtener. Para iniciar el experimento, se suelen utilizar los datos de dosis máximas toleradas en animales. Se comienza con un 1-2% de esta dosis y se va aumentando hasta un 10-16%, como máximo.

Se procede con cautela, administrando una dosis única, en pocos pacientes (por ejemplo dos, cuatro u ocho) y, si no se observa toxicidad, se dobla la dosis en el siguiente grupo de pacientes y posteriormente, a medida que las dosis se acercan a la dosis máxima tolerada, los incrementos son de un 30-50%. Siempre que sea posible, es recomendable utilizar la aleatorización, el enmascaramiento y el placebo.

En ensayos clínicos oncológicos fase I, se empieza con una dosis más alta, del 10% de la dosis letal 50 en animales. Los individuos (en este caso, son pacientes y no voluntarios sanos) se van incluyendo en grupos de 3. Si se produce toxicidad limitante de dosis (TLD) en un paciente, el grupo se amplía en 3 pacientes más. La dosis recomendada para la fase II será aquella que presente un 33% de incidencia de la TLD.

Ensayos clínicos fase II

En la fase II de desarrollo de un fármaco suelen entrar entre 100 y 400 sujetos. Suele tratarse de ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo y con frecuencia también enmascarados. Los criterios de selección de los pacientes suelen ser muy estrictos para maximizar la homogeneidad de la muestra.

Es frecuente que estos estudios utilicen variables subrogadas o intermedias para obtener resultados más rápidos ya que interesa que tengan una duración corta.

Algunos autores distinguen entre estudios IIa, o estudios piloto, no controlados y con poblaciones muy homogéneas (por ejemplo de un solo centro, o de pocos centros del mismo país); y estudios IIb aleatorizados, controlados y doble ciego, que se aproximan al concepto de “pivotal” (estudios para obtener la autorización del fármaco en una indicación) que es más cercano a la fase III de desarrollo y en el que los datos proceden de muchos más centros, en diversos países.

Cuando la terapia es innovadora (por ejemplo, un nuevo mecanismo de acción) un estudio piloto fase II puede recibir el nombre de “prueba de



concepto”, un término que se utiliza también en la industria, en general. En este caso, se pretende evaluar si la nueva terapia es efectiva y si merece la pena seguir adelante con la investigación. Este tipo de estudio es frecuente en los ensayos sobre vacunas.

Un tipo particular de ensayo fase II es el estudio de búsqueda de dosis, que tiene como objetivo evaluar la relación entre la dosis administrada y el efecto obtenido. Si la variable es cuantitativa, se puede realizar sin grupo control, pero lo recomendado es que sean estudios aleatorizados, controlados y doble ciego. Hay dos tipos de ensayos de búsqueda de dosis:

- Estudios de titulación o dosis escalonadas, en los que todos los pacientes comienzan por dosis bajas y va incrementándose la dosis hasta que se obtenga la respuesta óptima o aparezcan efectos adversos. Tiene la ventaja de que refleja la variabilidad interindividual y se aproxima a la práctica clínica, pero el diseño es menos sólido.
- Estudios a dosis fijas, en los que los pacientes son aleatorizados a diferentes grupos de tratamiento, en cada uno de los cuales se utiliza una dosis que permanece fija. Estadísticamente, este diseño es mejor, pero requiere un tamaño de muestra mayor debido a la variabilidad interindividual. En ocasiones, este tipo de estudios se realiza con un diseño cruzado para solventar este problema, pero ello solo es posible en enfermedades crónicas de curso estable y con periodos de lavado lo suficientemente largos.

Ensayos clínicos fase III

El objetivo principal de los estudios fase III es la evaluación de la eficacia de la nueva terapia comparándola con la práctica real estándar para ver si puede o debe reemplazarla.

Los ensayos clínicos en fase III por tanto, siempre tienen finalidad terapéutica y buscan beneficio para los pacientes, aunque un paciente concreto puede no beneficiarse del tratamiento, o incluso resultar perjudicado.

Generalmente el ensayo fase III estándar es un ensayo aleatorizado, con grupo control (placebo o fármaco activo), y doble ciego, con un número elevado de sujetos y multicéntrico e internacional. Dependiendo de lo que se quiera demostrar, intervienen centenares o miles de pacientes procedentes de todo el mundo.

Casi siempre, uno o varios de estos ensayos constituyen la base para



solicitar la aprobación del fármaco a las autoridades competentes de los diversos países.

Ensayos clínicos Fase IV

Una vez el fármaco ha sido comercializado, pasa a fase IV. Generalmente, los estudios que se realizan en esta fase son ensayos pragmáticos (buscan conocer la efectividad y, por ello, los criterios de selección de pacientes son laxos y pueden ser cumplidos por la mayoría de la población que recibiría el fármaco) a diferencia de los fase III, que suelen ser explicativos (centrados en medir la eficacia).

También es frecuente que se realicen estudios postautorización (cuyo objetivo fundamental es obtener datos de seguridad) y estudios observacionales de cohortes.

De la misma manera conviene señalar que aunque un medicamento se haya comercializado, un ensayo con el mismo asociado a otro fármaco que cambie el perfil de toxicidad, o bien, en una indicación diferente, nos devolvería a una fase II o III para ese estudio concreto. Eso explica por qué, con frecuencia, nos encontramos ensayos fase II de productos ya comercializados y estudiados, especialmente en oncología.

Evaluación farmacoeconómica de los nuevos fármacos

Un aspecto del desarrollo de un medicamento que con frecuencia se suele olvidar es la farmacoeconomía. Si la medicina debe basarse en la evidencia y parte de sus esfuerzos se dedican a evaluar la eficacia de las nuevas tecnologías, éstas también deberían probar su eficiencia, ya que los recursos son cada vez más limitados y las nuevas terapias más y más caras, así que es posible que en el futuro deban demostrar su coste efectividad si quieren ser financiadas por los sistemas de salud.

Es difícil asociar la evaluación económica de una nueva terapia a los estudios fase III, ya que en ellos casi siempre se mide la eficacia y cualquier evaluación económica que se hiciera no debería nunca influir en el objetivo principal del estudio. Puesto que la selección de la muestra para medir eficacia suele alejarse de la población real, la evaluación económica realizada en estos casos no reflejaría lo que ocurre en la práctica clínica.

Para hacer una evaluación económica se suelen utilizar tres métodos



distintos: los ensayos clínicos, los estudios epidemiológicos y observacionales y los modelos de decisión.

En el caso de ensayos clínicos, el diseño utilizado suele ser el de un estudio pragmático en el que se mide efectividad. Son ensayos abiertos, en los que se compara la nueva terapia con las habitualmente utilizadas, los pacientes son heterogéneos (lo más próximos a la práctica clínica real) y las variables son económicas o mixtas (coste efectividad, coste utilidad).

Con el gran desarrollo del registro informatizado de datos, los estudios epidemiológicos y observacionales que utilizan grandes muestras de la población pueden ser también útiles. Algunos trabajan incluso con el total de la población (por ejemplo, los estudios de consecuencias en pacientes), lo que elimina los sesgos derivados de la selección de sujetos, y en ellos pueden analizarse variables farmacoeconómicas entre otras.

La investigación traslacional

Las fases de desarrollo de un fármaco están muy bien, pero ¿qué ocurre antes y después de las mismas?

Se ha descrito la existencia de dos valles: dos cuellos de botella en el continuo de la investigación de un nuevo medicamento y, por extensión, en toda la investigación orientada al paciente (figura 4). En estos valles, la investigación falla, las moléculas se quedan, y los pacientes no reciben aún los beneficios de las nuevas terapias o lo hacen con dificultad porque no se conocen datos en la población general. Para salvarlos, se habla de investigación traslacional (T) que trataría de llenar estos “gaps” de conocimiento en el continuum de la investigación biomédica.

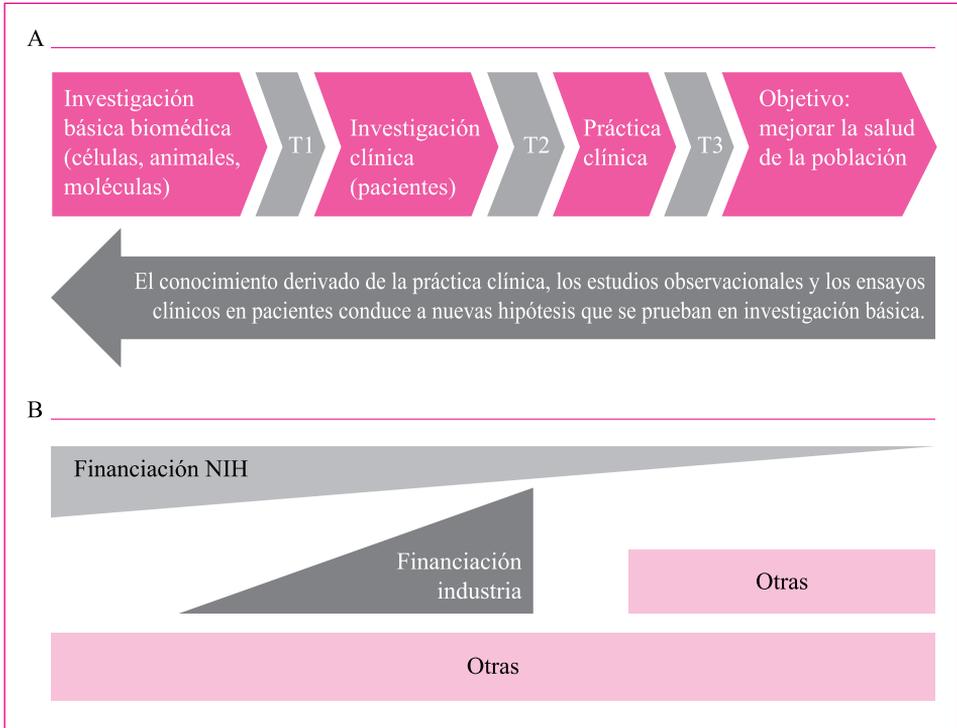
Del laboratorio a la práctica clínica (T1)

Se calcula que tan solo una molécula de cada cinco mil estudiadas llega a comercializarse como fármaco. Pues bien, la mayoría de ellas, 4995, se quedan en el valle de la muerte, en el paso que media entre investigación básica y clínica, y no llegan a iniciar nunca ensayos en humanos o no pasan de los primeros voluntarios sanos.

Algunas no inician nunca el recorrido clínico porque son claramente ineficaces o muy tóxicas, pero existen muchas otras en las que no está tan claro. Hay problemas que los modelos animales no son capaces de salvar.



Figura 4. Continuum de la investigación clínica.



A: T1, T2, T3: Investigación Traslacional tipo 1, 2 ó 3.

B: Financiación en EEUU según etapas. NIH: National Institute of Health. Adaptada de Robertson D, Williams GH, editores. *Clinical and translational science*. Burlington: Elsevier, 2009.

El ejemplo de la zidovudina está presente aún en la mente de todos.

El primer problema es la variabilidad interindividual humana. Con frecuencia un fármaco muy activo en modelos animales se muestra débilmente eficaz en humanos porque la variabilidad enmascara su efecto.

El segundo es el que algunos han llamado “efecto mariposa en la investigación clínica”. Como, inexplicablemente, un fármaco que funcionaba en el modelo animal, al cambiar las condiciones al modelo humano, se muestra tóxico. Pongamos el ejemplo del TGN1412, el anticuerpo monoclonal que provocó graves efectos adversos en seis voluntarios sanos. Independiente de los fallos en el diseño del estudio y de que algunos resultados de los estudios in vitro que se debieron tener en cuenta no lo fueron, ¿no es cierto que aquel efecto “tormenta de citokinas” fue, en cierto modo, inesperado?



El tercero son las propias diferencias genéticas entre el animal y el hombre. Incluso en ratones transgénicos, diseñados específicamente para estudiar una enfermedad, descubrimos que la patología no se comporta en ellos de la misma forma que lo hace en humanos.

Pero además, existe un problema de cultura, de razonamiento. La forma de pensar del investigador básico es diferente a la del clínico.

De los estudios clínicos a la población (T2)

El objetivo de la investigación traslacional T2 es crear la evidencia necesaria sobre efectividad y efectividad comparativa para “identificar el tratamiento adecuado para cada paciente y administrarlo en el momento adecuado, de la forma correcta”.

Si importante es la investigación traslacional T1 para el desarrollo de nuevas moléculas que permitan tratar las enfermedades actuales, no lo es menos la que se dedica a solventar el gap existente entre investigación clínica y práctica real. Los ensayos clínicos, en su diseño, suelen excluir a niños, a embarazadas, a mujeres fértiles si no toman uno o a veces varios anticonceptivos, a ancianos, a insuficientes renales y hepáticos, a enfermos del corazón salvo que esa sea la patología a tratar, etc. El hecho tiene sentido cuando se hace el ensayo, porque a menor variabilidad de la muestra, más fácil será demostrar la eficacia y el tamaño de la muestra necesaria será menor, pero impide la generalización de los resultados. Además, existen muchos conflictos éticos en la inclusión de determinados individuos a los que hay que proteger, como los niños. Pero el problema viene después, cuando hay que tratar en la práctica clínica real a todos los pacientes cuyos representantes fueron excluidos en la realización del ensayo clínico.

Son necesarios estudios posteriores a los pivotal de fase III, que permitan incluir a estos pacientes, antes de que el médico se enfrente al dilema de tener que tratarlos en la práctica clínica con un fármaco cuya seguridad real en su caso se desconoce. A este respecto, las recomendaciones en cuanto a los ensayos en niños han cambiado en los últimos años. Ahora las agencias reguladoras solicitan a los laboratorios dueños de patentes que podrían tener interés en niños que realicen ensayos clínicos en esta población y los premian o penalizan en función de que lo hagan o no. Las embarazadas siguen sin incluirse en los estudios –y sería muy



extraño que esto cambiara teniendo en cuenta el riesgo teratogénico desconocido de las nuevas terapias- pero ahora se recomienda recoger los datos de la madre y el bebé si se produce un embarazo aunque se excluya a la mujer del mismo, de tal manera que al final del periodo de investigación del fármaco se obtenga una idea general del efecto del nuevo fármaco en el embarazo y la lactancia.

De la práctica clínica a la calidad de los sistemas sanitarios y la mejora de la salud de la población (T3)

Algunos autores incluyen este apartado dentro de la T2 pero otros han definido como investigación translacional T3 aquella que busca mejorar la calidad de la prestación sanitaria y la salud de la población general.

Este tipo de investigación incluye la medida de la calidad del sistema sanitario y su coste y rediseña intervenciones sanitarias para la mejora de la salud de la población y compara unas con otras para ver cuáles son más costo efectivas.

Un aspecto nuevo de este tipo de investigación translacional es la aparición de estudios de consecuencias basados en la población (“population-based-outcome studies”). Estos estudios –epidemiológicos y observacionales-, se basan en no utilizar una muestra seleccionada de pacientes, sino el conjunto de la población real. Veamos un ejemplo:

En 1999, Pitt y col evaluaron el efecto de la adición de espironolactona en la insuficiencia cardiaca congestiva, observando un 11% de reducción del riesgo absoluto en mortalidad y una significativa reducción en la hospitalización y en los síntomas. Cinco años después, Juurlink y col comunicaron los resultados de un estudio que analizaba el efecto del ensayo de Pitt en la población de Ontario. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 65 años tratados con IECA que hubieran sido ingresados por insuficiencia cardiaca entre 1994 y 2001. Se analizaron los datos de más de 30.000 pacientes. Tras la publicación de los resultados del ensayo con espironolactona, la prescripción de esta aumentó cinco veces, una proporción significativa de la misma en pacientes que no hubieran sido elegibles para el ensayo de Pitt. Los resultados de Juurlink no pueden ser más llamativos: No encontró una disminución significativa de las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca ni en la mortalidad. En cambio, encontró un aumento significativo de la hospitalización por hipercalemia



y de la mortalidad asociada. Todo esto llama la atención sobre la importancia de seguir investigando la aplicación de los resultados de los ensayos clínicos a la práctica real.

La financiación de la investigación clínica

En España, el 77-85% de los ensayos clínicos realizados entre 2007 y 2008 fueron promovidos por la industria y, por tanto, financiados por ella. Esta situación en general, no cambia demasiado en otros países por lo que respecta a las fases de desarrollo de fármacos (ver figura 4) que son sostenidas fundamentalmente por los laboratorios farmacéuticos.

En cambio, la mayor parte de la investigación básica biomédica es financiada por los organismos gubernamentales como el National Institute of Health (NIH) en EEUU (que también financia mucha investigación clínica tanto en USA como fuera de ella), la comunidad económica europea y el Ministerio de Ciencia e Innovación en España.

La investigación clínica se ha financiado en España tradicionalmente a través del Instituto Carlos III, mediante el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) pero una gran parte de los fondos se ha destinado durante la última década a investigación básica y preclínica. Recientemente, se ha hecho un esfuerzo importante para que se financien de forma pública los ensayos clínicos sin interés comercial, aquellos que difícilmente encontrarían un promotor en la industria farmacéutica, y se han creado redes para apoyar a los hospitales y crear una infraestructura de investigación clínica en España (CAIBER). Hasta qué punto todos estos esfuerzos derivarán en una mejora de la investigación en nuestro país es algo que aún no podemos valorar. De momento, las ayudas FIS para ensayos clínicos sin interés comercial se convocan todos los años desde 2007 y gracias a ellas se están realizando ensayos uni o multicéntricos que de otra forma resultarían imposibles.

Además de Farmaindustria y de los organismos gubernamentales, existen otras asociaciones públicas o privadas que apoyan financieramente la investigación médica. Citarlas todas es casi imposible, pero podemos nombrar algunas:

- Asociaciones de pacientes. Ej: pacientes de fibrosis quística, esclerosis múltiple, cáncer, enfermedades raras, etc que obtienen financiación de familiares y de la sociedad en general.



- Sociedades científicas.
- Fundaciones privadas que otorgan becas o ayudas para estudios.
- Fondos de capital riesgo.
- Fundaciones u organismos públicos que soportan los sistemas sanitarios. Activas y necesarias cuando se trata de la investigación traslacional T3.
- Otros.

Muchos autores han llamado la atención sobre la importancia de planificar adecuadamente el modelo de financiación de la investigación clínica. Las infraestructuras necesarias para la investigación son costosas de mantener y la formación de los investigadores requiere tiempo y cuesta dinero. La mayor parte de esta carga la soporta el sistema público, en España y en casi todos los países, pero gran parte del dinero se destina a investigación básica. Por ello, recientemente, se procura que los investigadores básicos se formen en una cultura de investigación orientada al paciente y la mayoría de los modelos de financiación europea y americanos están optando por este tipo de investigación y por la cooperación entre investigadores clínicos y básicos y entre centros mediante el establecimiento de redes.

Referencias Bibliográficas:

- Alfonso F, Segovia J, Heras M, Bermejo J. Publicación de ensayos clínicos en revistas científicas: consideraciones editoriales. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:1206-14.
- Angell M. Industry-sponsored Clinical Research: A Broken System. *JAMA*. 2008;300(9):1069-1071.
- Beecher HK. Ethics and Clinical Research. *N Eng J Med*, 1966; 274:1354-60.
- Booth CM, Mackillop WJ. Translating new medical therapies into societal benefit: The Role of Population-Based Outcome Studies *JAMA*. 2008;300(18):2177-2179.
- Boat TF. Insights from trends in Biomedical Research Funding. *JAMA*. 2010;303(2):170-171.
- Cato A, Sutton L, editores. *Clinical trials and tribulations*, 2ª ed. NY, Marcel Dekker, 2002.
- ClinicalTrials.gov (Portal web de ensayos clínicos del NIH). Disponible en (fecha acceso 15-4-10): <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/home>
- Current controlled trials (web). Disponible en (fecha acceso 15-4-10): <http://www.controlled-trials.com/>
- Conjunto de datos del registro de ensayos de la OMS (web). Plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos (OMS). Disponible en (fecha acceso 15-4-2010): <http://www.who.int/ictrp/network/trds/es/index.html>
- CRASH trial collaborators. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-



- controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury—outcomes at 6 months. *Lancet*, 2005; 365 (9475): 1957-1959.
- De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med*. 2004;351:1250-1.
 - Dorsey ER, Roulet J, Thompson JP. Funding of US Biomedical Research, 2003-2008. *JAMA*. 2010;303(2):137-143.
 - Dougherty D, Convey PH. The “3T’s” road map to transform US health care. The “How” of high-quality care. *JAMA*. 2008;299(19):2319-2321.
 - Emanuel EJ, Crouch RA, Arras JD, Moreno JD, Grady C, editor. Ethical and regulatory aspects of clinical trials. Readings and comentarys. John Hopkins University Press, Baltimore, 2003.
 - Eudralex. Volumen 10: Clinical Trials Guidelines. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population. Disponible en (fecha acceso 1-4-10): http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm
 - García G, editor. El ensayo clínico en España. Madrid: Farmaindustria, 2001.
 - Hulley SB, editor. Designing clinical research (3th ed). Lippincott, Philadelphia, 2007.
 - IFPMA. Clinical Trials portal (web). Disponible en (fecha acceso 15-4-10) : http://clinicaltrials.ifpma.org/no_cache/es/miportal/index.htm
 - Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med*. 2004; 351(6):543-551.
 - Levin LA, Danesh-Meyer, HV. Lost in traslation: bumps in the road between bench and bedside. *JAMA*. 2010;303(15):1533-1534
 - Moses H, Dorsey ER; David H, Matheson M; et al. Financial Anatomy of Biomedical Research. *JAMA*. 2005;294(11):1333-1342.
 - Muñoz AJ, Sanchez C, Jiménez MF, Galván ET. Aplicabilidad de los resultados de los ensayos clínicos de insuficiencia cardíaca a los pacientes mayores. *Med Clin (Barc)* *Med Clin (Barc)*. 2005;124(14):557-9.
 - Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. B0E, 178 (27-7-06): 28122-28166.
 - Machin D, Day S, Green S, editores. Textbook of clinical trials. 2ª Ed. New Jersey: Wiley-Interscience, 2007.
 - Ministerio de Sanidad y Consumo. Orden de 3 de agosto de 1982 por la que se desarrolla el Real Decreto 944/1978 sobre ensayos clínicos en humanos. BOE 192 (12/8/1982): 21750 a 21756.
 - Nesbitt LA, editor. Clinical research. What it is and how it works. Sudbury: Jones and Barlett, 2004.
 - Piantadosi S, editor. Clinical trials. A methodological perspective. 2ª Ed. New Jersey: Wiley-Interscience, 2005.
 - Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al; Randomized Aldactone Evaluation Study



Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-717.

- Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet.* 1986 Jul 12;2(8498):57-66.
- Real Academia de la Lengua Española, editor. *Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española.* 22ª Ed. Tomo II. Madrid: Real Academia de la Lengua Española, 2001.
- Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. *BOE* 114 (13-5-1993): 1436-1454.
- REAL DECRETO 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. *BOE* 33 (7-2-04): 5429-5443.
- Resolución de 16 de enero de 2007, del Instituto de Salud Carlos III, por la que se convocan ayudas del Programa de Promoción de la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud para la realización de proyectos de investigación clínica de carácter no comercial con medicamentos de uso humano, en el marco de Plan Nacional de I+D+I 2004-2007, durante el año 2007. *BOE* 28 (1-2-2007): 2196-2200.
- Robertson D, Williams GH, editores. *Clinical and traslational science.* Burlington: Elsevier, 2009.
- Sancho A, Tabarés B. Ensayo clínico: definición y objetivos. En: Salva P, Moreno A, Portolés A, editores. *Manual para el residente de farmacología clínica.* Barcelona, Sociedad española de Farmacología, 2002.
- Serrano MA, Labrador MV, Gonzalez, C, Vargas E. Ensayos clínicos con medicamentos autorizados en España durante 2007 y 2008. *Med clin (Barc).* 2010;134(7):316–322
- Sung N, Crowley, W, Genel M; Salber P, Sandy L, Serwood L Central Challenges Facing the National Clinical Research Enterprise *JAMA.* 2003;289(10):1278-1287. Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med.* 2006;355(10):1018-1028.

La revolución científica ha desatado el cambio más importante de toda la historia de la evolución: la prolongación de la esperanza de vida en más de 40 años en los países desarrollados, en poco más de un siglo...

Eduardo Punset. El viaje a la la felicidad (2005)

Capítulo **2** Investigación Clínica: clases de estudios y de ensayos clínicos. Metodología e interpretación

Antonio Aguilar Ros

Director de la Sección de Farmacología Clínica y Farmacia Hospitalaria. Departamento de Farmacología. Universidad CEU San Pablo. Madrid.

Esquema del capítulo

- Introducción
- Ensayos clínicos
 - Fases de desarrollo de un medicamento
 - Diseño de los ensayos clínicos
 - Validez de los resultados
 - Sesgos
- Estudios clínicos
 - Descriptivos
 - Analíticos
- Interpretación de resultados y conclusiones de investigación clínica
 - Significación estadística y significación o importancia clínica
 - Tamaño de la muestra investigada
- Referencias bibliográficas



Introducción

Por investigación clínica entendemos cualquier clase de investigación realizada con seres humanos. La investigación en general utiliza el pensamiento reflexivo y se basa en el método científico. La investigación utilizando como sujetos a los seres humanos tiene importantes connotaciones de tipo ético. Ésta, junto con otras razones -científicas, sociales, económicas, etc.- hace que exista abundante normativa al respecto, por lo que esta materia está profusamente regulada. Existen normativas autonómicas, españolas e internacionales (unión europea, etc.) además de Códigos, Declaraciones y Convenios Internacionales. Los aspectos éticos y legales serán analizados en los capítulos siguientes. En este capítulo nos referiremos especialmente a la investigación con medicamentos, aunque el concepto de investigación clínica es más amplio, ya que comprende cualquier investigación de la biología, salud o enfermedad humanas, que se realiza con seres humanos y que está diseñada para desarrollar o contribuir a alcanzar un mayor conocimiento sobre estos temas, debiendo ser además generalizable y útil para la población o una parte de ella. Por ejemplo, entraría dentro de lo que consideramos investigación clínica, el estudio comparativo de dos técnicas quirúrgicas entre sí o frente a otra terapia, la comparación de dietas para alcanzar un objetivo terapéutico y, en general, investigaciones sobre cualquier tipo de terapia, siempre que se realice con seres humanos.

Según la metodología utilizada, la investigación puede clasificarse en: investigación experimental, predictiva o pronóstica, descriptiva, exploratoria, etc. También, desde un punto de vista de su aplicación en la práctica se podría clasificar en: investigación básica o fundamental, investigación aplicada e investigación de desarrollo.

En la práctica clínica pueden existir existen distintas clases de investigación según sus objetivos. Veamos algunos ejemplos:

- Orientada a aumentar el conocimiento sobre la eficacia y seguridad de un producto para que pueda comercializarse en forma de medicamento, con su ficha técnica que describa en qué términos puede ser utilizado.
- Orientada a aumentar el conocimiento sobre las causas de un síndrome o enfermedad.
- Orientada a cubrir el tratamiento de uno o más pacientes para los que ya no existen alternativas terapéuticas.

En todas estas clases de investigación, los sujetos que participan o bien



la sociedad en general, deben obtener algún tipo de beneficio derivado del estudio. Por esto, la investigación que no tenga como beneficiarios a la sociedad (por el conocimiento generado sobre el medicamento o la enfermedad) o al propio paciente participante, como receptor de un tratamiento experimental, no debiera considerarse investigación clínica.

Metodológicamente hablando, la investigación clínica puede seguir una metodología experimental u observacional, y los ensayos o estudios se denominarán, por tanto, experimentales y observacionales, respectivamente. En el diseño experimental, el investigador establece los tratamientos, selecciona los pacientes, marca las variables a medir, etc. En los estudios observacionales, los investigadores se deben limitar a ser meros observadores de los sucesos, sin intervenir ni alterar la práctica clínica habitual (*non-interventional studies*).

También podemos considerar si la investigación se hace antes de la comercialización del medicamento, que necesariamente -según la normativa vigente- debe ser experimental, en forma de ensayo clínico (fases I, II y III) o bien después de comercializado, que podría adoptar una metodología experimental (ensayo clínico fase IV) u observacional (estudios clínicos, por ejemplo estudios de casos y controles, y estudios de cohortes).

Aunque existen varios tipos de ensayos experimentales (ensayos de campo, ensayos de intervención comunitarios, etc.), este capítulo tratará con más detenimiento los ensayos clínicos, por ser el tipo de investigación imprescindible para poder comercializar un medicamento. En la Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos..., se entiende por ensayo clínico (*clinical trial*) toda investigación efectuada en seres humanos, con el fin de determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de unos o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia.

El RD 1344/2007 por el que se regula la farmacovigilancia, define el estudio post-autorización como cualquier estudio clínico epidemiológico realizado durante la comercialización de un medicamento según las condiciones autorizadas en su ficha técnica, o bien en condiciones normales de uso, en el que el medicamento o los medicamentos de interés son el factor de exposición fundamental investigado. Este estudio podrá adoptar la forma de un ensayo clínico o un estudio observacional.



Si bien los tratados de farmacoepidemiología no suelen distinguir entre estudios y ensayos, en la normativa española se suele hablar de ensayos para referirse al diseño experimental y estudios para los diseños observacionales.

Ensayos clínicos

Aunque la intervención del investigador en seleccionar los pacientes, asignar los tratamientos, etc., hace que el diseño de los ensayos clínicos sea experimental, se entiende también por una evaluación experimental cuando se estudia una sustancia no autorizada como medicamento o bien se utilice un medicamento en condiciones distintas de las autorizadas.

El ensayo clínico es una investigación experimental cuyo objetivo principal es evaluar la eficacia de intervenciones sanitarias, médicas o quirúrgicas. La realización de ensayos clínicos para medir la eficacia y seguridad de los medicamentos es un requisito imprescindible para que las autoridades sanitarias evalúen los medicamentos como paso previo a su posible comercialización. Pero aunque la mayoría de los ensayos clínicos son para terapias farmacológicas, también son ensayos clínicos las investigaciones para comparar técnicas quirúrgicas entre sí o frente a otras terapias, como se ha expuesto anteriormente.

En todo ensayo clínico, como herramienta que se fundamenta en el método científico, generalmente lo primero será hacer una revisión bibliográfica que permita establecer una hipótesis (a veces es al contrario: primero hay una hipótesis y luego se hace la revisión bibliográfica) y a partir de aquí se formulan los objetivos. La interrogante que se pretende contestar condicionará la metodología, los criterios de inclusión y exclusión de pacientes, el tipo de diseño, el tamaño de la muestra o número de pacientes que entrarán en el ensayo, la duración del mismo y las variables que se pretende medir o comparar en los distintos tratamientos pero, en general, cualquier ensayo clínico debería cumplir las siguientes características:

- Diseño prospectivo
- Realizar intervenciones
- Utilizar un grupo control (diseño controlado)
- Adjudicación aleatoria de los sujetos a los distintos tratamientos (randomizado)
- Ciego (el paciente no conoce el tratamiento que recibe, si es el experimental o el control). Doble ciego: el investigador tampoco lo conoce



Existen numerosas clasificaciones de los ensayos clínicos: según la etapa de desarrollo clínico del medicamento, según sus objetivos o atendiendo a su diseño.

Fases de desarrollo de un medicamento

Los ensayos clínicos van pasando cronológicamente por una serie de fases, que van desde la I a la III hasta la comercialización o autorización del medicamento investigado; y, una vez comercializado el medicamento, los ensayos clínicos que se realicen con él pertenecerán a la fase IV (salvo algunas excepciones, como cuando se estudia el medicamento comercializado, para nuevas indicaciones, en cuyo caso estaríamos nuevamente ante una fase II/III).

Fase I: Tras la investigación preclínica del medicamento (fase 0), es la primera vez que se administra el medicamento a seres humanos. Son estudios de farmacología humana cuyo objetivo es comprobar la seguridad del nuevo medicamento y establecer un intervalo de dosis seguras. Además se estudia su farmacocinética y farmacodinamia. Se realizan en sujetos sanos o en algunos casos en enfermos (ensayos clínicos en niños, ensayos clínicos con fármacos potencialmente tóxicos o peligrosos: sida, cáncer, etc.). Con todo ello se pretende establecer una pauta de administración para las siguientes fases.

Fase II: Representa el segundo estadio en la evaluación de una nueva sustancia o medicamento en el ser humano. Se realiza en pacientes que padecen la enfermedad o entidad clínica de interés. Tiene como objetivo: proporcionar información preliminar sobre la eficacia del producto, establecer la relación dosis-respuesta del mismo, conocer las variables empleadas para medir eficacia y ampliar los datos de seguridad obtenidos en la fase I. Por lo general, estos ensayos clínicos serán controlados y con asignación aleatoria de los tratamientos.

Fase III: Son ensayos destinados a evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental intentando reproducir las condiciones de uso habituales y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada. Se realiza con una muestra de pacientes más amplia que en la fase anterior y debe ser representativa de la población general a la que irá destinado el medicamento. Al necesitarse muchos pacientes (varios cientos o miles) la investigación se realiza en varios hospitales a la



vez y a veces en varios países (multicéntricos). Estos ensayos serán preferentemente controlados y aleatorizados.

Fase IV: Son ensayos clínicos que se realizan con un medicamento después de su comercialización. Estos ensayos podrán ser similares a los descritos en las fases I, II, III si estudian algún aspecto aún no valorado o condiciones de uso distintas de las autorizadas como podría ser una nueva indicación. Estos estudios serán preferentemente controlados y aleatorizados.

Diseño de los ensayos clínicos

Los ensayos con asignación aleatoria de los pacientes a los grupos, y controlados son los más adecuados para comprobar la eficacia de una terapia. Pero además pueden ser ciegos, paralelos, multicéntricos...

Todas estas características pertenecen a la metodología y diseño de los ensayos clínicos, y atendiendo a las mismas los ensayos clínicos podrán ser:

Controlado / no controlado. Controlado: cuando se compara el grupo de estudio frente a otro que se utiliza de control (y que recibe placebo -lo que puede plantear algún problema ético- u otro tratamiento eficaz) y ambos grupos se estudian simultáneamente. Son los más habituales en la fase III. No controlado: se compara la eficacia o toxicidad de un medicamento en un grupo de pacientes y los resultados obtenidos se podrían comparar con los obtenidos en estudios previos o que hayan sido publicados por otros investigadores. Los no controlados suelen ser típicos en las fases I y II para investigar los intervalos de dosis toleradas o las características farmacocinéticas.

Abierto y cerrado. Abierto: si se pueden modificar las condiciones del estudio mientras se realiza, para solucionar posibles imprevistos. Es más habitual en las fases I y II, y al modificarse las características iniciales los resultados son menos concluyentes. Cerrado: las condiciones iniciales del protocolo del ensayo no pueden cambiarse. Se suele utilizar este diseño cuando la investigación se realiza en varios sitios a la vez (ensayos multicéntricos). Si las condiciones cambiaran, los resultados de los distintos centros no podrían evaluarse de forma conjunta. El término de ensayo clínico abierto no es muy preciso ya que también se utiliza para designar ensayos clínicos no controlados o ensayos clínicos sin enmascaramiento (no ciegos).

Aleatorio. Una vez fijadas las condiciones de inclusión / exclusión de pacientes en la muestra a investigar, la asignación a un grupo u otro de tratamientos se realiza de forma aleatoria, de manera que cada paciente



tenga las mismas probabilidades de ser incluido en un grupo que en otro. Esta forma de asignar pacientes a los grupos es la que implica menos riesgo de sesgos en los resultados. Además, le confiere a la investigación un carácter experimental.

Ciego. Se habla de ensayo ciego cuando el paciente no conoce si el tratamiento que recibe es el experimental o el control. Si, además del paciente, el investigador tampoco conoce este detalle, el ensayo clínico es doble ciego. Si el que analiza los datos tampoco conoce el tratamiento, experimental o control, al que pertenecen los pacientes, el ensayo es triple ciego. El que sea ciego casi siempre es deseable. Doble o triple ciego es interesante si la medida de las variables por los investigadores puede ser subjetiva. Para que un ensayo clínico pueda realizarse con un diseño ciego es necesario el enmascaramiento de los tratamientos, es decir, que tengan una apariencia semejante, de forma que al administrarse a los pacientes, estos no sepan si están recibiendo uno y otro tratamiento.

Paralelo y cruzado. En el diseño paralelo cada grupo de pacientes recibe un solo tratamiento, mientras que en el cruzado cada paciente recibe de manera consecutiva cada uno de los tratamientos en estudio. El diseño cruzado puede plantear algún problema ético cuando se cambia de tratamiento a un paciente que había mejorado con el primero. El diseño paralelo se utiliza para ensayos comparativos: un grupo de pacientes recibe el tratamiento experimental mientras otro grupo recibe el tratamiento estándar, y si no existiera éste, recibiría un tratamiento placebo o simplemente no recibiría ningún tratamiento, aunque esto último plantea algunos problemas para valorar la eficacia real del tratamiento experimental.

Secuencial. Los pacientes del grupo experimental y del grupo control entran en el estudio por pares (uno se asigna a un grupo y el otro al otro). Se analizan y los resultados se suman a los obtenidos hasta ese momento. El tamaño de la muestra (número de pacientes a incluir) no está predeterminado, ya que dependerá de los resultados que se vayan obteniendo.

Multicéntrico. Significa que el ensayo clínico se realiza en dos o más hospitales o centros, a diferencia de cuando se realiza en un centro, que se denominaría unicéntrico.

En general, son preferibles los ensayos clínicos controlados, cerrados, aleatorios, ciegos y cruzados, porque son más concluyentes y están expuestos a menos factores de confusión.



Validez de los resultados

La validez de una investigación se refiere a que no exista un error sistemático o sesgo en la estimación del efecto, objeto del ensayo, es decir, si las diferencias encontradas entre los tratamientos son reales o pueden haber estado influidas por la distorsión introducida en la selección de los sujetos, en la obtención de la información o en el análisis de los resultados. Otro concepto relacionado es la precisión, que es una característica vinculada a la ausencia de error aleatorio, el cual depende del tamaño de la muestra, la varianza del parámetro estimado y la eficiencia estadística (cantidad de información de cada individuo en relación al coste de su obtención).

Es habitual considerar dos tipos de validez: interna y externa. La interna se refiere a si los resultados obtenidos proporcionan una respuesta correcta a las preguntas planteadas en los objetivos de la investigación, con ausencia de sesgos en los procesos de diseño, ejecución y análisis. La validez interna es el grado en el que las conclusiones del trabajo reflejan correctamente lo que ha sucedido en la muestra estudiada. La validez externa se refiere a la extrapolación de los resultados obtenidos en la muestra a otros pacientes de características similares (la población en general de la que procede la muestra). Para que un trabajo presente validez externa es imprescindible que tenga validez interna y precisión estadística. En general, el que se asegure la validez del ensayo implica reducir la validez externa, porque en muchos casos para garantizar una elevada validez interna que nos asegure la respuesta correcta a cuestiones muy específicas, es necesario una selección muy restrictiva de los sujetos. Para aumentar la validez externa habrá que repetir el trabajo en otras muestras o subpoblaciones, siempre que esto sea viable. Por otro lado, cuanto más extraño o contradictorio con resultados anteriores sea un hallazgo, mayor será la necesidad de asegurar la validez externa mediante la repetición del trabajo.

Sesgos

En toda investigación clínica se pueden cometer errores o sesgos, que pueden producir unos resultados o conclusiones de la investigación equivocados. Se entiende por sesgo el error que puede cometerse en cualquier fase del proceso de investigación: en la inclusión / exclusión de sujetos en el estudio, en su asignación a los grupos de tratamiento y en la recogida,



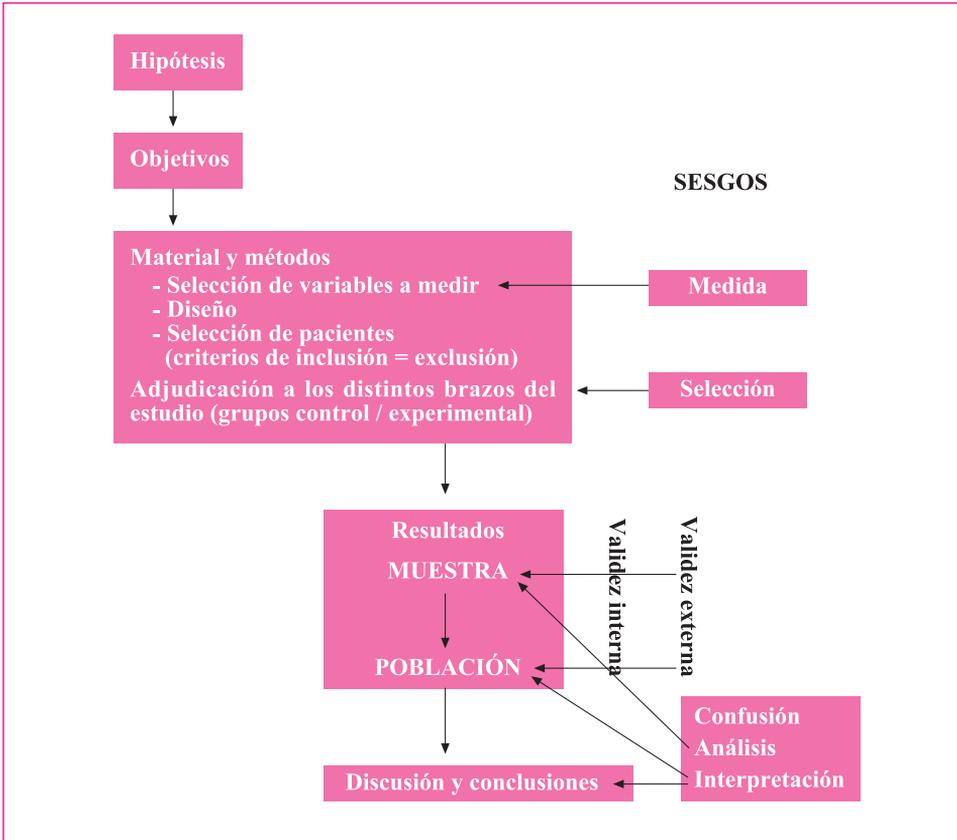
análisis, interpretación, publicación y revisión de los resultados. Algunos ejemplos sobre tipos de sesgos se describen a continuación:

Sesgos de selección: la muestra investigada no es representativa de la población de estudio, sobre la que se intenta extrapolar los resultados. Los sujetos incluidos en el estudio o ensayo son distintos de los no incluidos, por lo que la muestra no es representativa de la población de referencia.

Sesgos de medida (información): las variables estudiadas no se miden correctamente. Esto puede ser debido a la variabilidad de los instrumentos de medida y a la variabilidad interinvestigador.

Sesgos de confusión: se da por eficaz una terapia cuando en realidad la eficacia se debe a otras causas: dieta, terapias paralelas o pautas de conducta. (Figura 1)

Figura 1. Esquema del desarrollo de un ensayo clínico.





Estudios clínicos

Los ensayos clínicos se hacen en condiciones muy controladas y selectivas, por lo que los resultados no siempre son totalmente extrapolables a las condiciones mucho menos controladas y específicas de la práctica clínica.

En general se suele hablar de eficacia para referirse a los resultados obtenidos en los ensayos clínicos, y efectividad para los resultados en la práctica clínica real. Esta diferencia entre eficacia y efectividad hace que sean útiles y a veces imprescindibles los estudios clínicos u observacionales, que midan aspectos de la eficacia y seguridad de los medicamentos en condiciones reales de uso.

Los estudios observacionales pueden ser descriptivos y analíticos. Utilizan respectivamente las herramientas de la estadística descriptiva y analítica.

Descriptivos

Responden a preguntas del tipo quién, dónde, cuándo. Se aproximan a la realidad con la descripción de un hecho. Son estudios descriptivos los informes de casos y las series de casos.

Informes de casos: Son estudios detallados de uno más eventos, generalmente menos de diez. Suponen el treinta por ciento aproximadamente de los artículos originales publicados en las revistas clínicas. Se utilizan para describir un hallazgo raro. Ejemplo: en 1969 se publicó en el New England of Medicine un caso de hepatitis por halotano. Generalmente sirven para establecer hipótesis que posteriormente deben probarse mediante investigaciones posteriores. En el caso del halotano, éste fármaco se sustituyó por otros anestésicos menos tóxicos. Al ser un grupo reducido de pacientes y debido a la forma de seleccionarlos, las conclusiones de los informes de casos suelen estar influidas por sesgos.

Series de casos: Son similares a los anteriores pero con un número mayor de pacientes (generalmente más de diez) con una reacción adversa o enfermedad, y una exposición determinadas. Habitualmente se intenta establecer una relación entre la enfermedad y la exposición para lo que se utilizan pruebas estadísticas, pero, a diferencia de los estudios analíticos, en este caso no hay grupo control para comparar.

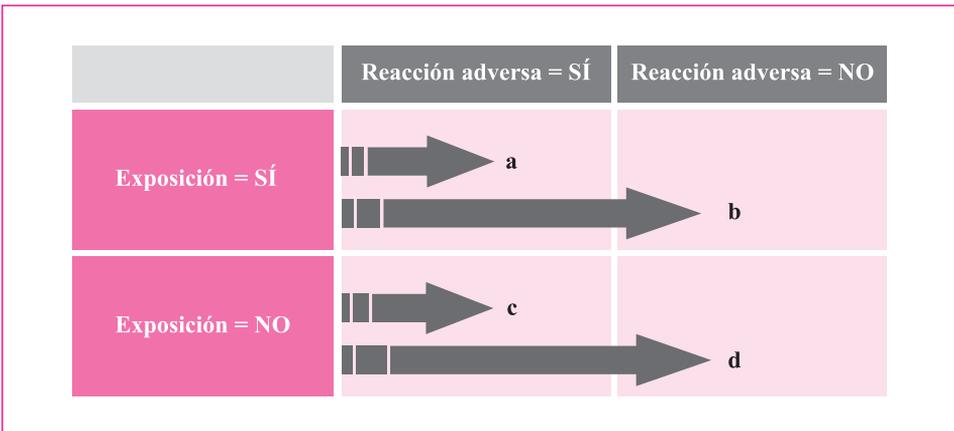


Analíticos

Responden a la pregunta cómo. Tratan de conocer la realidad, investigando las razones, causas y verificando una hipótesis. Los más frecuentes son los estudios de cohortes y los estudios de casos y controles.

Estudios de cohortes: se seleccionan grupos de sujetos expuestos y no expuestos a un determinado tratamiento (riesgo). Se realiza un seguimiento en el tiempo y se analiza si presentan o no una determinada reacción adversa, enfermedad o, en general, evento negativo para la salud. Su diseño puede ser prospectivo y, menos frecuentemente, retrospectivo. En el primer caso, los sucesos transcurren mientras están siendo investigados, mientras que si los resultados se recogen de historias clínicas, investigando la presencia o ausencia del factor de riesgo para seleccionar la cohorte, y posteriormente ver la evolución en la propia historia clínica, el estudio sería retrospectivo. Después de seleccionar las cohortes, el seguimiento suele ser largo, ya que hay que seguir la evolución el tiempo suficiente para que aparezca la enfermedad o reacción adversa investigada. Además, si esta reacción es poco frecuente, como es el caso de muchas reacciones adversas, el tamaño muestral de las cohortes debe ser muy grande. Los resultados se presentan en tablas de 2x2, recogiendo en las filas la presencia o ausencia del factor de riesgo, y en las columnas la presencia o ausencia de la reacción, según se representa en la figura 2, siendo a, b, c, d, el número de pacientes que cumple las condiciones de fila y columna que se indican.

Figura 2. Estudio de cohortes.





Los estadísticos empleados para evaluar los resultados en los estudios de cohortes son: El riesgo relativo (RR), la reducción del riesgo absoluto (RAR), la reducción del riesgo relativo (RRR) y el número necesario de pacientes a tratar (NNT). En estos estadísticos hay que calcular el intervalo de confianza (IC) en la población para una determinada probabilidad (para lo que se utiliza el error estándar), y viendo la oscilación del valor, para una determinada probabilidad, se podrá comprobar si las diferencias encontradas en la muestra analizada alcanza significación estadística. En este caso, las conclusiones del estudio se podrán aplicar a la población. (Figura 3).

Figura 3. Estadísticos descriptivos y analíticos en los estudios de cohortes.

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}; \quad RAR = \frac{c}{c+d} - \frac{a}{a+b}; \quad RRR = \frac{RAR}{c/(c+d)}; \quad NNT = 1/RAR;$$

$$EE_{RR} = \sqrt{\left[\frac{1}{a} - \frac{1}{(a+b)} \right] + \left[\frac{1}{c} - \frac{1}{(c+d)} \right]} \quad EE_{RAR} = \sqrt{\left[\frac{\frac{a}{a+b} \times \left(1 - \frac{a}{a+b} \right)}{a+b} \right] + \left[\frac{\frac{c}{c+d} \times \left(1 - \frac{c}{c+d} \right)}{c+d} \right]}$$

$$IC(RR) = RR \cdot e^{(\pm z_{\alpha} \cdot EE)} \quad IC(RAR) = RAR \pm Z_{\alpha} \cdot EE$$

Siendo,
a, b, c y d: número de pacientes
RR: Riesgo relativo
RAR: Reducción absoluta del riesgo
RRR: Reducción relativa del riesgo
EE_{RR}: Error estándar del riesgo relativo
EE_{RAR}: Error estándar de la reducción absoluta del riesgo
IC: Intervalo de confianza para un valor α
Z α : Valor de la probabilidad de la función de la desviación estándar para un valor de α

Estudios de casos y controles: se seleccionan dos grupos de sujetos; uno, con una determinada reacción adversa (enfermedad, efecto nocivo, etc.), que son los casos; el otro, igual al anterior excepto en que no presenta esa reacción adversa. Se investiga a continuación la exposición (anterior a la aparición del efecto adverso) a un determinado fármaco o riesgo, por lo que el diseño es retrospectivo, ya que en el momento de comenzar el estudio, los sucesos investigados ya han ocurrido. Los resultados se presentan en tablas 2x2, igual que en los estudios de cohortes. (Figura 4).



Figura 4. Estudio de casos y controles.

	Reacción adversa = SÍ	Reacción adversa = NO
Exposición = SÍ	a	b
Exposición = NO	c	d

Cuando la reacción adversa estudiada es poco o muy poco frecuente, el diseño de casos y controles es el más apropiado.

El estadístico que se utiliza para valorar la asociación es el Odds Ratio (OR), que al igual que antes, habrá que calcular el intervalo de valores para una determinada probabilidad, y determinar la significación estadística de la posible asociación entre la reacción adversa y el factor de exposición investigado. (Figura 5).

Interpretación de los resultados y conclusiones de la investigación clínica

Uno de los aspectos importantes a la hora de interpretar correctamente los resultados de la investigación clínica es el de la validez de los mismos, tanto la interna como la externa, punto que ya ha sido comentado anteriormente.

Figura 5. Estadísticos descriptivos y analíticos en los estudios de casos y controles.

$$OR = \frac{a \cdot d}{b \cdot c};$$

$$IC = OR \left(1 \pm \frac{Z_{\alpha}}{\sqrt{x^2}}\right)$$

$$x^2 = \frac{Total (a \cdot d) - (b \cdot c)^2}{N_1 \cdot N_2 \cdot M_1 \cdot M_2}$$

Siendo,

- a, b, c y d: número de pacientes
- Total = a+b+c+d
- N1 = a+b
- N2 = c+d
- M1 = a+c
- M2 = b+d
- OR = Odds ratio
- IC = Intervalo de confianza para un valor α
- Z α = Valor de la probabilidad de la función de la desviación estándar para un valor de α
- x^2 = Valor de Chi cuadrado

De la posible asociación entre la reacción adversa y el factor de exposición investigado.



Por otro lado, al leer los trabajos de investigación, tanto en el capítulo de resultados como en el de conclusiones, se pueden cometer errores en la interpretación de los mismos, produciéndose nefastos resultados para quién tiene que aplicar las conclusiones a su práctica profesional. Veamos algunos ejemplos a continuación:

Significación estadística y significación o importancia clínica

Al valorar las conclusiones de una investigación clínica, es frecuente confundir la significación estadística con la importancia clínica de los resultados. Esta errónea interpretación se suele dar cuando se asume que lo que es estadísticamente significativo o muy significativo, también lo es clínicamente hablando. Sin embargo, no tiene por qué ser así. La estadística sirve para analizar si las diferencias encontradas en la muestra objeto del estudio (debidas al tratamiento investigado), se darán también en la población de la que procede esta muestra. Cuando esto se cumple, decimos que hay diferencias estadísticamente significativas. Y esta afirmación se hace con una determinada probabilidad de error, la famosa p , que lógicamente cuanto más pequeña sea, más improbable será que aquella afirmación no fuera correcta. Ejemplo: si se afirma que el tratamiento A baja la glucemia más que el B ($p < 0,001$), esto significa que la probabilidad de que eso no sea verdad es inferior a 0,001. Casi con seguridad que A es más hipoglucemiante que B. Hasta aquí hablamos de significación estadística. Ahora bien, la estadística no entra a valorar si la bajada de la glucemia que se obtiene con A comparada con B es importante. Puede que A baje 1 mg/dL más que B, lo que no tendría ninguna importancia a la hora de dar un tratamiento u otro. El valor NNT (número de pacientes a tratar) cuya ecuación se ha descrito en el epígrafe de Estudios de Cohortes, puede ayudar a interpretar la importancia clínica que tiene un tratamiento en comparación con otro.

Tamaño de la muestra investigada

Otro error que se comete al interpretar las conclusiones de los estudios y ensayos clínicos consiste en considerar que cuantos más pacientes han entrado a formar parte de la investigación, mejor es dicho estudio o ensayo y más diferencias existen a favor del tratamiento experimental.



Sin embargo, el tamaño de la muestra debe ser el menor posible para poder demostrar lo que se quiere (lo contrario sería un derroche y mal empleo de medios). Dependiendo del diseño, se puede calcular el tamaño de la muestra cuando se dispone de resultados preliminares, bien de la propia investigación o bien de las publicaciones existentes. Esto se hace aplicando ecuaciones que hay para ello, y admitiendo que los resultados que se irán obteniendo a lo largo de la investigación serán similares, en cuanto a variabilidad y diferencias entre los tratamientos, que los preliminares con los que se ha hecho el cálculo del tamaño de la muestra.

Cuando las diferencias entre los tratamientos son pequeñas o los resultados, dentro del mismo tratamiento, son bastante variables (poca precisión), para poder alcanzar la significación estadística, es necesario reclutar muchos pacientes, que es la manera de disminuir el error estándar y, por tanto, de que el intervalo en la población, para una determinada probabilidad, de la variable medida, disminuya. Esto quiere decir que los ensayos clínicos con muchos pacientes generalmente se han llevado a cabo con tantos pacientes porque posiblemente las diferencias entre los tratamientos investigados es pequeña, o los tratamientos producen resultados con poca precisión. Lo habitual en estos casos es que el tratamiento experimental no sea mucho mejor que el control.

Referencias bibliográficas:

- Bonal Falgas J y cols. Farmacia hospitalaria. 3ª Edición. Editorial: SCM SL (Doyma). 2002.
- Álvarez Cáceres. Ensayos Clínicos. Diseño, Análisis e Interpretación. Editorial Díaz de Santos. 2005.
- Laporte JR. Principios Básicos de Investigación Clínica. Editorial Astra Zeneca. 2001.
- Fernández Alonso MS, Ruiz Gallo, M. Fundamentos de Farmacología básica y clínica. Editorial universitaria Ramón Areces. 2005.
- Pérez Zafrilla B, García del Pozo J, Aguilar Ros A, de Abajo FJ. Calidad de los estudios postautorización de tipo observacional registrados en España antes de su regulación. Med Clin (Barc) 2006, 126(16):607-10.

Capítulo

3 Aspectos éticos de los ensayos clínicos

Javier Sánchez-Caro

Responsable del Área de Bioética y Derecho Sanitario.

Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.

*Académico Honorario Correspondiente. Real Academia
Nacional de Medicina.*

Esquema del capítulo

- Introducción: La relación médico-paciente: justificación teórica y referencia a la experimentación e investigación
- La Constitución española y la investigación científica médica
- La Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios y el Real Decreto de Ensayos Clínicos
- Aspectos éticos de los ensayos clínicos: el consentimiento informado y la protección de datos
 - Requisitos generales para el otorgamiento y recogida del consentimiento informado
 - El consentimiento informado en los ensayos con menores e incapaces
 - El respeto a la intimidad de los sujetos sometidos a la investigación
 - El derecho a la protección de datos de los sujetos del ensayo
 - Las obligaciones del investigador, monitor y promotor en materia de protección de datos personales
 - Los principios de información y consentimiento
- Referencias bibliográficas



Introducción. La relación médico-paciente: justificación teórica y referencia a la experimentación e investigación

A la hora de abordar las cuestiones bioéticas relativas al consentimiento informado y su relación con el principio de autonomía, debemos recordar que existen dos concepciones o modelos distintos en función de dónde coloquemos el eje de la relación médico-paciente. Si lo situamos alrededor del profesional sanitario, hablaremos de un modelo vertical, y si lo colocamos en el terreno del paciente, sobre su autonomía personal, se tratará de un modelo horizontal.

En el primer caso (el médico como eje de la situación), la información pasa realmente a un segundo plano, porque lo importante es la salud y el bienestar del paciente que hay que conseguir a toda costa. Para esta concepción vertical la información es un elemento accesorio que sólo será útil cuando necesitemos de la colaboración del paciente con fines terapéuticos (tomar las píldoras, llevar cierto tipo de vida), pero que no sirve para que este último tome una decisión con suficientes elementos de juicio.

En el segundo caso (el paciente como centro de decisión), la información pasa a primer plano y sirve para que pueda adoptarse una decisión con pleno conocimiento de causa. La información es aquí para el consentimiento, para la autodeterminación, para consolidar libremente una voluntad, en este caso la del paciente. Este modelo horizontal necesita de un lenguaje comprensible, acomodado al entorno cultural del paciente, y no de un lenguaje hermético y accesible sólo para iniciados.

Lógicamente, es este segundo modelo el imperante en nuestros días y el que ilumina los textos normativos en el campo médico. No en vano la ley básica de autonomía del paciente establece taxativamente la obligación de los profesionales de respetar las decisiones adoptadas libre y voluntariamente por el paciente.¹

No obstante, debe tenerse presente que el principio de autonomía (y su formulación jurídica del consentimiento informado) no constituye tampoco una panacea que permita solucionar todas las situaciones de conflicto posibles en que se encuentre la relación médico-paciente. Aun reconociendo la importancia de la información y del consentimiento, parece obligado advertir que la complejidad médica puede presentar situaciones en las que el principio de autonomía no resulte relevante por sí solo, sino que tenga que ser objeto de ponderación junto con otros principios. Tales son



los ejemplos de la experimentación terapéutica, la investigación con seres humanos y el llamado auxilio a morir. En estos casos, encontramos normas que limitan la capacidad de decisión.

Además de las lógicas excepciones al principio del consentimiento informado, en la llamada experimentación terapéutica la capacidad de decisión de la persona suscita dificultades. Se trata de un tratamiento que, desde el punto de vista del paciente, tiene finalidad curativa, pero objetivamente considerado tiene carácter experimental. Pues bien, dada la situación en la que se puede encontrar el enfermo (por ejemplo, el riesgo de morir), su voluntad puede estar condicionada por tal circunstancia, siendo objeto posible de abusos que hay que evitar, con la finalidad de impedir que los seres humanos sean objeto de una cosificación a ultranza o víctimas de inconfesables intereses.

No otra cosa es lo que nuestro ordenamiento recoge bajo la denominación de “tratamiento para uso compasivo”.²

En definitiva, nuestras normas limitan la capacidad de decisión, en el caso del tratamiento para uso compasivo, en beneficio de la propia persona, sin dar un valor definitivo a la voluntad del paciente, pues el uso del medicamento requiere no sólo el consentimiento informado por escrito del paciente o de su representante legal, sino, además, un informe clínico del médico, la conformidad del director del centro donde se vaya a aplicar el tratamiento, y la autorización de la autoridad administrativa sanitaria. Ahora bien, si observamos este fenómeno con atención, caeremos en la cuenta de que lo que la norma pretende no sólo es proteger a la persona enferma, sino también limitar la actuación médica, impidiendo abusos en nombre de una pretendida experimentación. Quizás baste con recordar el caso del médico alemán Hamer (que pretendía curar el cáncer sin utilizar los remedios científicos conocidos) como supuesto inadmisibles para las reglas de orden ético que inspiran las conductas de nuestra actual sociedad.

En el caso de la experimentación o investigación con y en seres humanos, la autonomía tampoco es la causa decisiva para que una persona sea admitida, por ejemplo, en un ensayo clínico, tal como lo denomina nuestro Derecho³, y la razón es evidente: el fin que se persigue es fundamentalmente investigador (desde el punto de vista objetivo), aunque incidentalmente pueda repercutir en favor de la persona.

Estamos aquí en presencia de las exigencias de la ciencia, y la cuestión es trazar límites razonables a esta legítima y necesaria actuación humana



que, sin embargo, no puede servir de pretexto para una extralimitación inadmisibles.

Pues bien, nuestras normas parten del respeto a los postulados éticos internacionalmente admitidos, requiriendo el previo dictamen favorable del comité ético de investigaciones clínicas y la autorización administrativa correspondiente de la Agencia Española del Medicamento⁴. Claro está que no basta, únicamente, el consentimiento informado del sujeto, ya que son precisos, además, una serie de controles y una autorización última de las autoridades sanitarias. Entre todos los aspectos citados, el Comité Ético se revela como el elemento más importante, ya que ha de ponderar los aspectos metodológicos, éticos y legales del protocolo propuesto, así como el balance de riesgos y beneficios.

Por otra parte, las posibilidades de que una persona ayude a otra a morir, en el sentido de provocar la muerte en determinados casos (la eutanasia y sus problemas), es un tema controvertido en el que influyen factores de muy diversa índole (los progresos de la medicina intensiva, las convicciones religiosas, el desarrollo real del principio de autonomía del paciente en determinadas sociedades, la cultura ética y humanística de los médicos y otros profesionales sanitarios que prestan asistencia, las posibilidades o no de soportar determinados costes que parecen desproporcionados en relación con los resultados potenciales y las situaciones de marginalidad social en determinadas sociedades, entre otros).

Interesa, sobre todo, destacar la dificultad que supone admitir la voluntad del paciente, ya que aceptar el principio de autodeterminación supone disponer de la vida, y tal posibilidad está prohibida en principio, según el valor dado a dicho bien, que es la base sobre la que necesariamente se sustentan otros valores. No obstante, la medicina moderna permite alargar innecesariamente la vida cuando el proceso irreversible de la muerte está ya instaurado y el final de la existencia es inevitable, de suerte que la técnica puede decidir el momento en que se acaba la vida. Esto significa que la dignidad de la persona puede no respetarse en algunos casos, desde el momento en que se suprime el curso natural de la muerte, incluso cuando esta forma de existencia no tenga sentido para la persona. En otras palabras, pueden darse situaciones en las que hay que protegerse frente a un alargamiento innecesario de la vida y no sólo frente a un acortamiento prematuro. Y es alrededor de estos conflictos donde han surgido el concepto de “derecho a una muerte digna” y la expresión “encarnizamiento terapéu-



tico”⁵, términos que, en virtud de las posiciones previamente adoptadas, distan mucho de estar claros y son discutidos apasionadamente en la actualidad. Un ejemplo de lo que decimos es la posición intermedia adoptada por nuestro Código Penal, sin entrar en este momento en otro tipo de consideraciones.⁶

Por último, ha de tenerse en cuenta el reciente Tratado de Lisboa que se inspira en los valores universales de los derechos inviolables e inalienables de la persona humana, la democracia, la igualdad, la libertad y el Estado de Derecho e incorpora en su articulado la Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea, acordada por los países miembros en diciembre de 2000. Más aún, según el tenor literal de dicho Tratado “la Unión reconoce los derechos, libertades y principios enunciados en la Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea de 7 de diciembre de 2000, tal como fue adaptada en 12 de diciembre de 2007 en Estrasburgo, la cual tendrá el mismo valor jurídico que los Tratados”.⁷

A pesar de tratarse de un texto general, no pensado expresamente para ningún sector determinado de la actividad, lo cierto es que la citada Carta recoge gran parte de los principios básicos que actualmente iluminan la regulación jurídica de la asistencia sanitaria y de la investigación científica, desde el punto de vista de la protección de los pacientes y de los sujetos sometidos a investigación.

De esta forma, la Carta establece entre sus preceptos, y en un lugar ciertamente protagonista, el derecho a la integridad de la persona, estableciendo al respecto que, en el marco de la medicina y la biología se respetará en particular el consentimiento libre e informado de la persona de que se trate, de acuerdo con las modalidades establecidas en la ley.

Al mismo tiempo, la Carta prescribe que toda persona tiene derecho al respeto de su vida privada y familiar, lo que equivale al reconocimiento de un derecho a la intimidad personal y familiar en todos los ámbitos de actuación del individuo incluido el de la asistencia sanitaria.

Además del derecho anterior, la Carta realiza un reconocimiento explícito del derecho a la protección de datos de carácter personal, prescribiendo que estos datos habrán de tratarse de modo leal, para fines concretos y sobre la base del consentimiento de la persona afectada o en virtud de otro fundamento legítimo previsto por la ley, indicando asimismo que toda persona tiene derecho a acceder a los datos recogidos que la conciernan y a su rectificación.



Por lo que se refiere a los derechos de los menores y de las personas incapacitadas, la Carta dispone que la opinión de los primeros será tenida en cuenta en relación a los asuntos que les afecten, en función de su edad y de su madurez, y que en todos los actos relativos a los menores llevados a cabo por autoridades públicas o instituciones privadas el interés superior del menor constituirá una consideración primordial; y en cuanto a los incapaces, el documento reconoce y respeta también el derecho de las personas discapacitadas a beneficiarse de medidas que garanticen, entre otros fines, su autonomía personal.

En definitiva, están reflejados de alguna forma los valores que, respecto del mundo médico y científico, han ido forjándose en occidente desde las primeras resoluciones judiciales norteamericanas de reconocimiento del derecho de los pacientes a consentir la asistencia sanitaria, de principios del siglo XX, pasando por el Código de Nuremberg, de 1948, producto de la reflexión frente a los excesos de los médicos del régimen nazi alemán; por el Informe Belmont de Estados Unidos, originado para dar una respuesta ética a los avances de la investigación biomédica con seres humanos; por la Declaración de Helsinki en sus diferentes revisiones (la última del año 2000), y por otros muchos textos internacionales como la Directiva europea sobre ensayos clínicos, de 2001, o el Convenio sobre derechos humanos y biomedicina de 1997, del Consejo de Europa, donde se proclama abiertamente la primacía del interés y el bienestar del ser humano sobre el interés exclusivo de la sociedad o de la ciencia, y donde aparecen, entre los pilares éticos fundamentales que deben sustentar el ejercicio de la asistencia sanitaria y la investigación biomédica, el consentimiento informado y el respeto a la intimidad en materia de informaciones relativas a la salud.

La Constitución española y la investigación científica médica

Nuestra Constitución, a través de dos importantes preceptos, establece el régimen de la libertad de investigación⁸. En el primero de ellos reconoce y protege el derecho a la producción y creación literaria, artística, científica y técnica. En el segundo, dispone que los poderes públicos (esto es, el Estado) promoverán la ciencia y la investigación científica y técnica en beneficio del interés general. Ahora bien, establece un límite para este derecho fundamental. En concreto, dispone que tiene como límite el res-



peto a los derechos reconocidos en el mismo Título I, en los preceptos de las leyes que lo desarrollen y, especialmente, en el derecho al honor, a la intimidad, a la propia imagen y a la protección de la juventud y de la infancia.

Se deduce de lo expuesto, según nuestra Carta Magna, que la labor de fomento y promoción de la investigación científica es un deber de todos los poderes públicos, que sólo debe detenerse en presencia de determinados derechos o bienes constitucionales señalados en el texto fundamental.

Entre ellos, debe destacarse la libertad personal (que es un valor superior de nuestro ordenamiento jurídico) y la dignidad de la persona. También pueden reseñarse los derechos a la vida y a la integridad física, junto con el derecho al honor y a la intimidad personal, además del derecho a la protección de la salud.

En descripción sumaria, pero contundente, se ha dicho que hay que partir del principio de dignidad de la persona humana, el reconocimiento y la garantía del derecho a la vida y a la libertad personal, a la integridad física y moral de la persona, a la intimidad, a la salud, al derecho a rehusar las experiencias médicas o físicas sobre el propio cuerpo y a la protección del derecho a la libre investigación científica, en el marco del respeto al bien común.⁹

Téngase en cuenta, además, que en desarrollo de la Constitución se reguló el fomento y la coordinación general de la investigación científica y técnica, cuyo objetivo era, entre otros, el fomento de la salud, del bienestar social y la calidad de vida.¹⁰

La Ley de Garantías y uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios y el Real Decreto de Ensayo Clínicos

El desarrollo fundamental, en el momento presente, está constituido por lo dispuesto en la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios (en adelante, Ley del Medicamento) y el reglamento 223/2004, ya citados. Complementan el Real Decreto las normas de buena práctica clínica y las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España, o en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que se han de publicar por el Ministerio de Sanidad y Consumo; por último, la expresa declaración de que la materia es competencia del Estado, ya que el Real Decreto tiene carácter de legis-



lación sobre productos farmacéuticos, al amparo de lo previsto en la Constitución Española, y se adopta en desarrollo de lo establecido en la Ley del Medicamento.

Es sabido que los fármacos y los productos sanitarios pueden comportarse de una forma diferente en el hombre y en el animal, siendo ésta la causa de que se consideren indispensables la realización de ensayos clínicos, con la finalidad de determinar su eficacia y seguridad en los seres humanos. Naturalmente que la experimentación básica previa está constituida por el estudio preclínico, que es el que comprende la realización de estudio de laboratorio y ensayos con animales.

Existen numerosas clasificaciones de los ensayos clínicos. Según el grado del desarrollo del fármaco, se clasifican en diferentes fases (desde la fase 0 a la fase IV). Según el grado de enmascaramiento, se habla de ensayo abierto, ciego simple, doble ciego y triple ciego. Pueden ser paralelos o cruzados, según se reciba una de las modalidades de tratamiento o varias; finalmente, pueden ser secuenciales o no secuenciales, según se determine un número específico de pacientes o se vayan comparando a medida que avanza el ensayo, entendiéndose que un ensayo clínico controlado, prospectivo, aleatorio y doble ciego es el más apropiado para obtener una valoración objetiva de la eficacia y seguridad de dos tratamientos diferentes.

Aspectos éticos de los ensayos clínicos: el consentimiento informado y la protección de datos

Los aspectos éticos de la investigación en el ámbito de la salud y de los ensayos clínicos, en particular, constituyen un tema complejo. Por lo que hace referencia al ensayo terapéutico controlado, el caso típico es el del médico que quiere comparar el efecto de dos fármacos, uno que se está utilizando en ese momento y otro nuevo que puede ser más eficaz o no serlo.

El primer principio que ha de considerarse en esta materia no es el de beneficiar a los enfermos introducidos en el ensayo sino a los futuros pacientes que presenten la misma enfermedad, lo que es tanto como afirmar, dentro de la teoría principialista, el principio de beneficencia, pero no se puede olvidar que un proyecto de investigación de este tipo no le exime en absoluto al médico de su deber de actuar de la mejor forma posible en beneficio de sus pacientes, por lo que ha de tener presentes las consecuen-



cias para los enfermos que participen en el ensayo y el hecho de que ello plantea un difícil problema, porque no puede saberse de antemano que es lo que demostrará el ensayo, ya que nunca se puede estar completamente seguro de que el nuevo fármaco tenga el efecto previsto y no produzca efectos secundarios inesperados (principio de no maleficencia).

Además de lo dicho, el médico ha de considerar la autonomía de sus pacientes. En el ensayo clínico es especialmente importante que no enfoque este tema como lo haría un utilitarista, pues la autonomía no es un tipo de bien que pueda compensarse con otros tipos de bienes, como puede ser una mejora de los resultados terapéuticos en el futuro. Por el contrario, ha de respetar incondicionalmente la autonomía de los pacientes de acuerdo con la ética kantiana.¹¹

Aunque muchos ensayos controlados no presentan problemas éticos importantes, en ocasiones las consideraciones utilitaristas y deontológicas chocan entre sí, porque, por ejemplo, no resulte deseable o posible obtener el consentimiento informado de los pacientes introducidos en el ensayo. Por ejemplo, enfermedades malignas con mal pronóstico respecto de las cuales sería cruel informar completamente a los pacientes de la ineficacia del tratamiento actual y sostener que no es posible explicar los principios de un ensayo a pacientes gravemente enfermos que son ingresados como casos urgentes.¹²

Por último, ha de tenerse en cuenta que el principio de justicia, que supone la presencia de la sociedad en este tipo de investigaciones, está representada en nuestro caso por la norma reguladora de los ensayos clínicos, las autoridades encargadas de su control y por el propio comité ético de investigación clínica.

La Ley del Medicamento determina que el sujeto del ensayo prestará su consentimiento libremente expresado por escrito, tras haber sido informado sobre la naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos del ensayo clínico y, sólo si aquél no está en condiciones de escribir, podrá dar, en casos excepcionales, su consentimiento verbal en presencia de un testigo.

De igual forma, la ley manifiesta que en el caso de personas que no puedan emitir libremente su consentimiento, éste deberá ser otorgado por su representante legal, previa instrucción y exposición ante el mismo del alcance y riesgos del ensayo. Y será necesario, además, la conformidad del representado si sus condiciones le permiten conocer la naturaleza, importancia y riesgos del ensayo.



Finalmente, dispone la ley que el sujeto participante en un ensayo clínico o su representante podrá revocar, en todo momento, su consentimiento sin expresión de causa.¹³

Requisitos generales para el otorgamiento y recogida del consentimiento informado

La propia Ley Básica de Autonomía del Paciente establece que, en materia de consentimiento informado, la práctica de ensayos clínicos se rige por sus disposiciones especiales, quedando aquélla como norma de aplicación supletoria en esta materia, así como también respecto de los aspectos relacionados con la documentación clínica.¹⁴

Pues bien, a este respecto debe decirse que el Real Decreto de Ensayos Clínicos de 2004, (donde se establece que se obtendrá y documentará el consentimiento informado de cada uno de los sujetos del ensayo, libremente expresado, antes de su inclusión en el ensayo), contiene una serie de requisitos específicos en materia de consentimiento informado, que podemos sistematizar de la forma siguiente:

a) Formalidad por escrito: se concibe el consentimiento informado como la decisión de participar en un ensayo clínico adoptada voluntariamente por una persona capaz de dar su consentimiento, tras haber sido debidamente informada, que debe figurar por escrito y encontrarse fechado y firmado.

Consecuentemente, al contrario de la práctica clínica, donde el principio general determinado por la ley básica de autonomía del paciente es el consentimiento verbal, en el contexto de los ensayos clínicos la regla es que el mismo ha de prestarse por escrito.

Únicamente, en el supuesto excepcional de que el sujeto tenga un impedimento para escribir, el consentimiento puede otorgarse de forma oral y en presencia de al menos un testigo.

b) Entrevista previa informativa con el investigador: el sujeto del ensayo deberá otorgar su consentimiento después de una entrevista previa con el investigador o un miembro del equipo de investigación.

Si en el ámbito clínico se produce a veces la delegación por el médico de las labores de información al paciente a favor de otros profesionales que no van a participar directamente en la intervención o tratamiento, en el caso de los ensayos esa posibilidad está mucho más restringida, pues



sólo es posible la delegación del investigador respecto de otro miembro del equipo de investigación.

c) Información expresa del derecho a retirarse del ensayo: en la entrevista previa tendrá que haberse informado expresamente al interesado, entre otras cuestiones, de su derecho a retirarse del ensayo en cualquier momento sin que ello le ocasione perjuicio alguno.

El sujeto participante en un ensayo clínico, o su representante legal si lo hubiere, podrán revocar su consentimiento en cualquier momento, sin expresión de causa y sin que por ello se derive para el sujeto participante responsabilidad ni perjuicio alguno.

d) Comprensión por el sujeto de la información: naturaleza, importancia, implicaciones, riesgos e inconvenientes del ensayo, así como de sus objetivos y de las condiciones en las que se llevará a cabo.

Se refuerza de alguna forma la exigencia en esta materia en relación con la práctica clínica, pues la normativa de ensayos, al hacer hincapié en que la información tiene que ser comprendida por el sujeto, está descartando cualquier sistema de información sistemática o burocratizada. Más que nunca en estos casos debe hacerse un esfuerzo por adaptar la información al sujeto y por constatar que éste la entiende mediante la interlocución con el investigador.

e) Obligación especial de documentación: se dispone que el consentimiento habrá de documentarse mediante dos elementos distintos, esto es, por la hoja de información (HIP) y por el formulario de consentimiento propiamente dicho. Ambos habrán de presentarse al comité ético de investigación clínica junto con la solicitud de dictamen sobre el ensayo, para que dicho órgano evalúe la idoneidad de la información escrita para los sujetos del ensayo y el procedimiento de obtención del consentimiento informado, y, en su caso, la justificación de la investigación en personas incapaces de dar su consentimiento informado.

En cuanto a las características que ha de reunir la hoja de información, éstas son fundamentalmente tres:

1. Que la misma incluya únicamente la información relevante sobre los aspectos arriba indicados;
2. Que se encuentre redactada en términos claros y comprensibles, ya que en otro caso no se cumpliría el requisito de la comprensión de la información por el sujeto del ensayo;
3. Que se encuentre redactada en la lengua propia del sujeto del ensayo, con el fin de garantizar su comprensión.



f) Respeto a las recomendaciones europeas: la obtención del consentimiento informado debe tener en cuenta los aspectos indicados en las recomendaciones europeas y que se recogen en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, en las directrices de la Unión Europea.

En cuanto a la responsabilidad por la obtención del consentimiento informado, ésta recae en primer lugar en el investigador, a quien el Real Decreto de Ensayos Clínicos configura como garante de su recogida de conformidad con lo establecido en la norma. Y, en segundo lugar, la disposición legal referida establece también una obligación en esta materia para el monitor del ensayo, que debe asegurarse de que se ha obtenido el consentimiento informado de todos los sujetos antes de su inclusión en el ensayo.

El consentimiento informado en los ensayos con menores e incapaces

Una de las cuestiones que llaman la atención al estudiar el consentimiento de los menores de edad es que, con independencia de exigirse la obtención del consentimiento de sus padres o de su representante legal que refleje la voluntad del menor de participar en el ensayo, se exige también el consentimiento expreso de este último siempre que tenga doce o más años.

Recordemos que, en el contexto de la medicina clínica, la ley de autonomía del paciente reconoce a los menores de entre 12 y 16 años la posibilidad de decidir siempre y cuando el facultativo considere que tienen madurez intelectual y emocional y, sin embargo, en el campo de los ensayos clínicos ni siquiera parece exigirse dicha comprobación. No obstante, hay que entender que, a pesar de esta omisión de la normativa de ensayos clínicos, la eventual falta de comprensión por parte del menor de la información que se le facilite invalida realmente cualquier aceptación que pueda otorgar por sí mismo.

Curiosamente, el precepto que estamos estudiando sí menciona el requisito de que el menor sea capaz de formarse una opinión en función de la información recibida, para que el investigador tenga que aceptar el deseo explícito de aquél de negarse a participar en el ensayo o de retirarse del mismo en cualquier momento.

De todas formas, en aras de proteger al máximo el interés superior de los menores, el Reglamento de ensayos clínicos obliga al promotor a



poner en conocimiento del Ministerio Fiscal las autorizaciones de los ensayos clínicos cuya población incluya a menores.

Por lo demás, es preciso que el menor reciba una información adecuada a su capacidad de comprensión, y así establece la norma que habrá de recibir, de personal que cuente con experiencia en el trato con menores, una información sobre el ensayo, los riesgos y los beneficios.

Y respecto de los incapaces, el Reglamento de ensayos clínicos, aparte del consabido otorgamiento del consentimiento por representación, prescribe igualmente la recabación adicional del consentimiento del propio incapaz, siempre que sus condiciones lo permitan. De la misma manera que se establece para los menores, el Reglamento obliga al investigador a tener en cuenta la voluntad del incapaz de retirarse del ensayo, y exige que reciba una información adaptada a su nivel de entendimiento.

Finalmente, el Real Decreto de Ensayos Clínicos contempla también la posibilidad de que los menores e incapaces, respecto de los que no sea posible recabar su consentimiento previo o el de su representante legal, sean sometidos a ensayos clínicos, siempre que exista una situación de riesgo inmediato grave para la integridad física o psíquica de los mismos y se carezca de una alternativa terapéutica apropiada, consultando si las circunstancias lo permiten a las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho.

Asimismo, se contempla la excepción anterior en el caso de personas incapaces para tomar decisiones, debido a su estado físico o psíquico, que carezcan de representante legal, si bien aquí el consentimiento habrán de prestarlo las personas vinculadas al sujeto por razones familiares o de hecho.

En los dos supuestos referidos, han de cumplirse necesariamente una serie de requisitos adicionales como que el ensayo tenga un interés específico para la población en la que se realiza la investigación y que esté justificado por razón de la administración del medicamento en investigación. Además, esta eventualidad y la forma en que se procederá deberá hallarse prevista en la documentación del ensayo aprobada por el comité ético de investigación clínica, y el sujeto o su representante legal será informado en cuanto sea posible y deberá otorgar su consentimiento para continuar en el ensayo.

Debe significarse que el citado requisito, justificante de que el ensayo tenga un interés específico para la población en la que se realiza la inves-



tigación, viene siendo objeto de polémica por apreciarse una cierta contradicción con el principio general de primacía del ser humano establecido en el Convenio sobre derechos humanos y biomedicina, donde se proclama expresamente que el interés y el bienestar del ser humano deberán prevalecer sobre el interés exclusivo de la sociedad o de la ciencia. No obstante, tampoco debe olvidarse que en el citado Convenio se contempla la posibilidad, de carácter excepcional y sujeta a fuertes limitaciones (entre otras que el experimento sólo represente para la persona un riesgo o inconveniente mínimo), de autorizar experimentos cuyos resultados previstos no supongan un beneficio directo para la salud de la persona.

El respeto a la intimidad de los sujetos sometidos a la investigación

Dejando aparte el reconocimiento genérico del derecho a la intimidad personal y familiar contenido en la Constitución española de 1978¹⁵, lo cierto es que nuestra Ley del Medicamento indica la necesidad de que, en materia de ensayos clínicos, se respeten los derechos fundamentales de la persona y los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica en la que resulten afectados seres humanos, ordenando de forma expresa que se sigan a estos efectos los contenidos en la Declaración de Helsinki, donde se proclama abiertamente que “deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad”.

En esta misma línea, se pronuncia la Directiva europea sobre ensayos clínicos, cuando manifiesta que sólo se podrá iniciar un ensayo si se respeta el derecho del sujeto del ensayo a su integridad física y mental, así como su derecho a la intimidad, y a la protección de datos.

Igualmente, el Convenio sobre derechos humanos y biomedicina consagra el derecho de toda persona a que se respete su vida privada cuando se trate de informaciones relativas a su salud.

En el mismo sentido, y por lo que al ámbito de la medicina clínica se refiere, la Ley Básica de Autonomía del Paciente muestra énfasis en la protección de la intimidad de los pacientes estableciendo que el acceso a su historia clínica con fines de investigación estará limitado estrictamente a los fines específicos de cada caso, debiendo respetarse lo establecido en la Ley de Protección de Datos, en la Ley General de Sanidad y demás nor-



mativa aplicable en cada caso, de forma que quede asegurado el anonimato mediante la separación de sus datos de identificación personal de los de carácter clínico-asistencial, y ello salvo consentimiento del paciente para no separarlos.¹⁶

En materia de inspección de los ensayos, alude igualmente la Ley del Medicamento a la obligación de los inspectores de salvaguardar la confidencialidad de los datos de las historias clínicas individuales de los sujetos del ensayo con ocasión de su acceso a las mismas con fines de investigación.

En cuanto a las previsiones sobre intimidad del Real Decreto de Ensayos Clínicos, en el mismo se reproduce lo contenido en la Directiva europea citada, en el sentido de que se deberá salvaguardar la integridad física y mental del sujeto, así como su intimidad y la protección de sus datos. Además, al igual que ocurría respecto de la obligación de obtener el consentimiento informado, se confiere al investigador la condición de garante de la confidencialidad de los datos de los pacientes, al establecerse que aquél deberá garantizar que todas las personas implicadas respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los sujetos del ensayo, así como la protección de sus datos de carácter personal.

Finalmente, hay una previsión específica para que se mantenga en todo momento el anonimato de los sujetos participantes en el ensayo con ocasión de las publicaciones sobre los resultados.

El derecho a la protección de datos de los sujetos del ensayo

Si bien es cierto que la protección de los datos personales ha venido estando vinculada tradicionalmente al derecho fundamental a la intimidad personal y familiar, la realidad es que en la actualidad se ha convertido en un derecho autónomo e independiente del anterior, con personalidad propia y cuyo objetivo es hacer frente a las potenciales agresiones a la dignidad y a la libertad de la persona provenientes de un uso ilegítimo del tratamiento mecanizado de datos.

Como tiene dicho nuestro Tribunal Constitucional, “la garantía de la vida privada de la persona y de su reputación poseen hoy una dimensión positiva que excede del ámbito propio del derecho fundamental a la intimidad, y que se traduce en un derecho de control sobre los datos relativos a la propia persona”.¹⁷



Se habla por tanto en nuestros días del derecho a la protección de datos como un derecho distinto al derecho a la intimidad, y así aparece articulado en los nuevos textos normativos sobre derechos de los ciudadanos, de los que volvemos a citar como ejemplo al Tratado de Lisboa.

Las obligaciones del investigador, monitor y promotor, respectivamente, en materia de protección de datos personales

Hemos visto como, de entre de las partes intervinientes en un ensayo clínico, la normativa confiere al investigador principal, que suele ser el facultativo que dirige la realización práctica de aquél y tiene contacto directo con los participantes y acceso a sus historias clínicas, la obligación de garantizar la confidencialidad de los datos de los pacientes.

En la práctica los datos sobre la identidad del participante sólo deben conocerlos el investigador (y su equipo) y el monitor del ensayo clínico, y eventualmente las autoridades sanitarias y los miembros del Comité de Investigación Clínica (CEIC), todos ellos sujetos al deber de secreto y máxima confidencialidad.

Por su parte, el promotor, que suele ser el responsable del fichero y normalmente un laboratorio farmacéutico, tiene acceso a la información que se registra en el cuaderno de recogida de datos del ensayo clínico, consistente en datos de salud del participante, sus iniciales, fecha de nacimiento, sexo y código numérico del sujeto dentro del ensayo clínico. Es decir, el promotor no tiene en principio posibilidad de identificar a los sujetos que participan o han intervenido en un ensayo clínico a partir de los datos contenidos en este fichero. Esto último sólo lo puede hacer el investigador, que cuenta con un documento que une el número de la historia clínica del paciente con su código en el ensayo clínico.

Esta forma de proceder se acomoda a las normas de buena práctica clínica citadas en el propio Reglamento de ensayos clínicos y que establecen la denominada codificación de datos como sistema consistente en la recogida y tratamiento de los datos de los sujetos participantes, de forma que en la documentación relativa al ensayo clínico que pueda estar accesible a personas distintas del investigador (facultativo responsable del paciente y del ensayo clínico), aparezca un código que no permita identificar a los sujetos afectados. La lista de los códigos identificativos de los sujetos participantes está únicamente en manos del investigador prin-



principal del ensayo clínico y, por tanto, sólo sería posible asociar la información obtenida y registrada a persona identificada o identificable en el supuesto de que el investigador principal infringiera sus obligaciones de confidencialidad.

En consonancia con lo anterior, el Reglamento de ensayos clínicos atribuye al promotor del ensayo clínico la responsabilidad del archivo de la documentación del ensayo, con excepción de los códigos de identificación de los sujetos, cuya conservación corresponde al investigador principal. Así, el Real Decreto indica que el promotor debe establecer y mantener un sistema de garantías y control de calidad de forma que los datos generados del ensayo sean documentados y comunicados de acuerdo con el protocolo, las normas de buena práctica clínica y lo dispuesto en la propia norma.

Aunque el texto legal prevé que se acuerden entre promotor e investigador las obligaciones en cuanto al tratamiento de datos, elaboración de informes y publicación de resultados, atribuye claramente al investigador la responsabilidad de la recogida, registro y notificación correcta y veraz de los datos del ensayo, y al promotor la responsabilidad de elaborar los informes finales o parciales del ensayo y de comunicarlos a quien corresponda.

Es importante resaltar aquí que para la Agencia Española de Protección de Datos el mecanismo de traslado parcial de información del investigador al promotor no supone realmente una disociación de los datos, pues los pacientes siguen siendo potencialmente identificables. Por esta razón, los ficheros correspondientes que manejan tanto el promotor como el investigador, en la medida que contienen datos de salud, se encuentran bajo la normativa de la ley orgánica de protección de datos y del Reglamento de medidas de seguridad.

Así lo manifiesta la Agencia, refiriéndose a los ficheros de la industria farmacéutica en materia de ensayos, al decir que “en los ficheros de ensayos clínicos y estudios epidemiológicos, normalmente la información relativa al origen racial o étnico, a la salud y a la vida sexual que es sometida a tratamiento automatizado no contiene la identificación directa de los afectados ya que en los cuadernos de recogida de notas (formularios sujetos al Protocolo de cada ensayo clínico y autorizados por las autoridades sanitarias) sólo constan las iniciales del paciente y algún otro dato como fecha y lugar de nacimiento, datos de situación familiar, etc. Los encargados de cumplimentar y facilitar a los responsables de los ficheros dichos Cuadernos son los centros sanitarios que participan en los ensayos clíni-



cos. La existencia de un número de código en estos cuadernos de recogida de datos podría suponer un nexo de unión con la historia clínica del paciente, lo que le hace identificable y por lo tanto que el fichero esté incluido en ámbito de aplicación de la Ley”.¹⁸

Debido a lo anterior, el Reglamento sobre ensayos clínicos dispone que el tratamiento, comunicación y cesión de los datos de carácter personal de los sujetos participantes en el ensayo se ajustará a lo dispuesto en la protección de datos y constará expresamente en el consentimiento informado.

Los principios de información y consentimiento

En este sentido, y por lo que respecta a la obligación de información prevista en la normativa sobre protección de datos, habrá de comunicarse al participante, en el documento donde se refleje su consentimiento a participar en el ensayo, la existencia de un fichero, la finalidad de la recogida de los datos personales (obtener resultados a partir de datos de salud) y los destinatarios posibles de dichos datos.

También es conveniente informar al interesado de las comunicaciones que se prevén hacer de sus datos a terceros, previo consentimiento (a las autoridades sanitarias y, eventualmente, a la comunidad científica manteniendo el anonimato de los participantes).

Además, será necesario informar al participante sobre el derecho de acceso, rectificación y cancelación y oposición. A este respecto debe recordarse que el Reglamento de ensayos clínicos dispone que los documentos que constituyen el archivo maestro de un ensayo clínico deberán conservarse durante el tiempo y conforme a las especificaciones establecidas en las Instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

Igualmente, deberá informarse al sujeto participante del ensayo clínico de la identidad y dirección del responsable del tratamiento o su representante. Sobre esta cuestión algunos autores consideran que no es apropiado incluir la dirección del responsable, habitualmente del promotor (laboratorio farmacéutico), por el peligro de que el participante se dirija directamente a él y se rompa la confidencialidad respecto de su identidad. Por esta razón entienden más adecuado considerar al investigador principal como representante del promotor a estos efectos y que se facilite la dirección de



este último para el ejercicio de los derechos de acceso, rectificación, etc.

Aunque desde la perspectiva de la protección del derecho a la intimidad y del derecho a la protección de datos cabría considerar lícito que el paciente cediera sus citados derechos frente al promotor, permitiendo mediante un documento de consentimiento expreso el conocimiento por este último de su identidad, esta posibilidad no se ajustaría a la corrección del ensayo desde el punto de vista ético y desde el punto de vista de las normas de buena práctica clínica, lo que podría conducir a la desestimación del mismo por el comité ético de investigación clínica al quedar, en su caso, cuestionados sus resultados finales a raíz del contacto entre el laboratorio farmacéutico y el paciente o sujeto del ensayo al que se van a administrar sus medicamentos, respecto del que sería difícil apelar a razones médicas que lo justificaran.

Esta tesis se ve reforzada con la opinión del Comité Permanente de Médicos Europeos sobre la información a los pacientes y sobre el poder de decisión de estos últimos, formulado en el año 2004, donde se indica que la entrevista entre médico y paciente (la consulta clínica) debe ser vista siempre como la vía principal de información al paciente. Además, el Comité llama la atención sobre el hecho de que en materia de información al paciente es importante recordar que el objetivo primero de la industria farmacéutica es conseguir beneficios económicos, lo que se traduce en que toda la información de esta última a los pacientes debe ser primero validada como verdadera información de salud, descartando que se trate de marketing. Por esta razón, continúa diciendo el Comité, la información directa de la industria al paciente debe ser considerada inicialmente como marketing, tanto si se menciona en la misma un tratamiento médico específico como si no se hace. Concluye finalmente el Comité que, si bien la información sobre medicamentos a los pacientes es importante para que estos puedan tomar sus decisiones, no puede decirse en modo alguno que la información a los pacientes en materia de salud sea una responsabilidad primaria de la industria farmacéutica.

Por otro lado, debido a que los ensayos clínicos son normalmente realizados por laboratorios farmacéuticos, que son a su vez grandes multinacionales que tienen su sede en otros países, se pueden producir transferencias internacionales de datos. Como indica RUBÍ NAVARRETE este tipo de previsiones conviene introducirlas en el documento de consentimiento a efectos de protección de datos del ensayo, ya que en otro caso, aunque



se consienta el riesgo sanitario, los tratamientos pueden ser ilícitos desde el punto de vista de la protección de datos.¹⁹

En este sentido, la Agencia Española de Protección de Datos ha dicho que “en este sector es frecuente la notificación de transferencias internacionales de datos en sus ficheros, siempre amparadas en el consentimiento informado, expreso y por escrito. Esto es debido a que muchas de estas empresas son parte de un Grupo multinacional, cuya empresa matriz está ubicada en el extranjero, y a que normalmente estos proyectos se realizan de forma compartida con otros centros de investigación”.²⁰

Finalmente, coincidimos también con el autor mencionado en el sentido de apostar por las posibilidades de autorregulación en este sector de la actividad, mediante la elaboración de un Código Tipo que agilizará el funcionamiento de los ensayos clínicos en esta materia de protección de datos (que diera lugar a la elaboración de cláusulas contractuales tipo, procedimientos normalizados, etc.).

Referencias bibliográficas:

1. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
2. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. El uso compasivo de medicamentos en investigación se define en su artículo 2.
3. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.
4. Real Decreto 1015/2009, ya citado, que regula los requisitos en el capítulo II.
5. V. Sánchez-Caro, Javier, “Las instrucciones previas en el contexto de las decisiones al final de la vida”, Jornadas Autonómica de Bioética en Talavera de la Reina. Libro de comunicaciones, Servicio de Salud de Castilla-La Mancha, 24 de noviembre de 2009.
6. V. El artículo 143 del Código Penal, que dispone lo siguiente: “1. El que induzca al suicidio de otro será castigado con la pena de prisión de cuatro a ocho años. 2. Se impondrá la pena de prisión de dos a cinco años al que coopere con actos necesarios al suicidio de una persona. 3. Será castigado con la pena de seis a diez años si la cooperación llegara hasta el punto de ejecutar la muerte. 4. El que causare o cooperare activamente con actos necesarios y directos a la muerte de otro, por la petición expresa, seria e inequívoca de éste, en el caso de que la víctima sufriera una enfermedad grave que conduciría necesariamente a su muerte, o que produjera graves padecimientos permanentes y difíciles de soportar, será castigado con la pena inferior en uno o dos grados a las señaladas en los números dos y tres de este artículo”.



7. Instrumento de Ratificación del Tratado por el que se modifican el Tratado de la Unión Europea y el Tratado Constitutivo de la Comunidad Europea, hecho en Lisboa el 13 de diciembre de 2007 (Boletín Oficial del Estado, núm. 286, correspondiente al viernes 27 de noviembre de 2009). El reconocimiento de la Carta se lleva a cabo en el artículo 6 de dicho Tratado.
8. V. Los artículos 20.1.b y 44.2. de la Constitución Española.
9. Gros Espiell H. En: Constitución y Bioética. En: Carlos María Romeo Casabona (Coord.), Derecho Biomédico y Bioética. Ministerio de Sanidad y Consumo, Ed. Comares, Biblioteca de Ciencias de la Vida, Vol. I, pp. 137-150. V. el trabajo de Ángel Pelayo González-Torre, op. Cit.pp.242 y ss.
10. V. Art. 2 f, de la ley 13/1986, de 14 de abril.
11. V. artículo 7 del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, que hace referencia a la necesidad del consentimiento informado
12. El artículo 7.4 del Real Decreto 223/2004, ya citado, regula los casos en que puede someterse a un sujeto a un ensayo clínico sin obtener el consentimiento previo.
13. El título III de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios (Ley del Medicamento) lleva por título “de las garantías de la investigación de los medicamentos de uso humano” –artículos 58 a 62- y en ellos se contienen las bases de los ensayos clínicos, cuyo desarrollo hasta el momento está representado por el Real Decreto 223/2004, ya citado.
14. V. Art. 9.4 y disposición adicional segunda de la ley 41/2002.
15. Art. 18.1 de la Constitución de 1978.
16. V. Art. 16.3 de la ley 41/2002.
17. Sentencia del Tribunal Constitucional 292/2000, de 30 de noviembre.
18. Memoria de 2000 de la Agencia Española de Protección de Datos. V. Apartado 4.2 (Declaración de ficheros con fines de investigación en la industria química y farmacéutica) dentro del epígrafe: funcionamiento de la Agencia.
19. Rubí Navarrete, J. “La autorregulación, alternativa a la falta de definición legal de los datos de salud”. Revista: Actualidad del Derecho Sanitario, núm. 94, mayo 2003.
20. Memoria de 2000, Agencia Española de Protección de Datos (el mismo apartado citado anteriormente).

Capítulo

4

Aspectos legales básicos de los ensayos clínicos

Federico de Montalvo Jääskeläinen

*Profesor Doctor en Derecho Constitucional, UPCO (ICADE).
Miembro CEIC-R. Socio Director de Asjusa-Letramed.*

Igor Pinedo García

*Miembro del CEIC-HU. Hospital Universitario de la Princesa de
Madrid. Abogado Asjusa-Letramed.*

Esquema del capítulo

- Introducción
- Definiciones legales
- Regulación normativa
- Elementos subjetivos de un ensayo clínico
- El consentimiento informado
- La confidencialidad dentro del ensayo clínico
- La realización de estudios retrospectivos y/o epidemiológicos mediante el acceso a historias clínicas de pacientes por parte de facultativos que no han participado en la asistencia sanitaria de los mismos
- El seguro o la garantía financiera
- Sub-estudios con muestras biológicas
- Referencias bibliográficas



Introducción

Los ensayos clínicos encuentran su origen en la experimentación humana, en el ámbito de la medicina y de las ciencias de la salud y, en concreto, en la experimentación con fármacos y productos sanitarios. Surgen como respuesta a la necesidad ética y clínica de garantizar la eficacia y la seguridad de los tratamientos que reciben los pacientes.

El ensayo clínico constituye, desde un punto de vista jurídico, el proceso clínico a través del que se experimenta con una fórmula farmacéutica de uso humano en seres humanos con el fin de obtener la correspondiente autorización de la indicación para su comercialización. A este respecto, para proceder a la comercialización de un medicamento, o de los ya autorizados para nuevas indicaciones terapéuticas, es absolutamente preciso haber realizado, con carácter previo, una experimentación básica, constituida por los estudios preclínicos -estudios de laboratorio y ensayos en animales- y los ensayos clínicos controlados en seres humanos. Constituye una evaluación experimental de un producto, sustancia, medicamento, técnica diagnóstica o terapéutica que a través de su aplicación a seres humanos pretende valorar su eficacia y seguridad. En la actualidad, las legislaciones nacionales de los diferentes países han introducido la obligación de realizar ensayos clínicos como condición necesaria para que la comercialización de cualquier medicamento sea autorizada.

En este sentido, como se recoge en nuestra legislación, la eficacia de los medicamentos para cada una de sus indicaciones deberá establecerse con base en la realización previa de estudios preclínicos y ensayos clínicos que se ajustarán a las exigencias normativas y a las que se deriven de los avances en el conocimiento científico de la materia. Si no queda acreditada a través del ensayo clínico una relación riesgo-beneficio favorable o la eficacia terapéutica, la autorización será denegada (arts. 13 y 20 Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, en adelante, Ley de Medicamento).

Es importante destacar también que el término ensayo clínico puede venir referido a cualquier investigación que se lleve a cabo en el ser humano. Sin embargo, con la evolución de nuestras normas jurídicas, es oportuno, con el fin de evitar equívocos, circunscribir el término a la investigación con fármacos y otros productos sanitarios asimilados (gases medicinales, por ejemplo). Por medicamento de uso humano, según expresa la Ley del



Medicamento, debe entenderse *“toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico”*. Igualmente, la misma Ley define producto sanitario como *“cualquier instrumento, dispositivo, equipo, material u otro artículo, utilizado solo o en combinación, incluidos los programas informáticos que intervengan en su buen funcionamiento, destinado por el fabricante a ser utilizado en seres humanos con fines de diagnóstico, prevención, control, tratamiento o alivio de una enfermedad, diagnóstico, control, tratamiento, alivio o compensación de una lesión o de una deficiencia, investigación, sustitución o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico o regulación de la concepción, y que no ejerza la acción principal que se desee obtener en el interior o en la superficie del cuerpo humano por medios farmacológicos, inmunológicos ni metabólicos, pero a cuya función puedan contribuir tales medios”*.

Así pues, podemos señalar, con el fin de aclarar la figura, y a modo de resumen del concepto de ensayo clínico, que se trata de una investigación sobre productos farmacéuticos o asimilados con la participación de seres humanos, aunque podría emplearse la expresión para investigaciones de medicamentos de uso animal. Ello nos permite distinguirla de otras actividades investigadoras muy próximas y que también se desarrollan en el ámbito de las ciencias de la salud.

Definiciones legales

Así, con carácter previo al desarrollo del tema que ocupa el presente capítulo, se hace necesario traer a colación las definiciones que nuestra legislación ha establecido respecto a los distintos agentes, conceptos y procedimientos que interactúan dentro de todo ensayo clínico, y cuyo conocimiento es necesario para una mejor comprensión de toda la materia legal, de obligado cumplimiento, que rodea la investigación de medicamentos de uso humano. De este modo, acudiendo a una de las normas rectoras en materia de ensayos clínicos, como es el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, el artículo 2 del mismo, recoge una serie de definiciones, de entre todas las cuales se han seleccionado las siguientes:



Ensayo clínico: toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia.

Estudio observacional: estudio en el que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones normales de la práctica clínica (aquellas establecidas en la autorización de comercialización). La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por un protocolo de ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente disociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.

En ocasiones, las diferencias entre los ensayos clínicos y los estudios observacionales pueden ser extremadamente sutiles o confusas. Por ello, la propia regulación de los ensayos clínicos recoge un concepto muy amplio de ensayos clínicos que sea capaz de abarcar dentro del mismo aquellos supuestos cuya consideración como ensayo plantee dudas, y ello, debido a que las garantías legales de éstos es muy superior a la de los estudios observacionales. Así, por ejemplo, la mera aleatorización de los pacientes, asignándose a un grupo u otro de investigación mediante el azar, y pese a que se utilice un medicamento que está autorizado en la correspondiente indicación, tiene, dentro de nuestro ordenamiento jurídico, la consideración de ensayo clínico. Lo mismo pudiera ocurrir también con la investigación con indicaciones ya autorizadas pero en dosis distintas de las recogidas en la correspondiente ficha técnica o, en ausencia de la misma, en la práctica habitual.

Régimen del uso compasivo (Art.2 R.D.1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales): utilización de un medicamento antes de su autorización en España en pacientes que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado. El medicamento de



que se trate deberá estar sujeto a una solicitud de autorización de comercialización, o bien deberá estar siendo sometido a ensayos clínicos. Si bien, (*Art. 7.1.pr.2º, R.D. 1015/2009*), con carácter previo, el promotor del ensayo clínico o el solicitante de la autorización de comercialización deberán manifestar su disposición a suministrar el medicamento en investigación para uso compasivo, así como cualquier otra información relevante al respecto.

Así pues, se distingue del ensayo clínico no sólo por un criterio cuantitativo (un paciente concreto), sino también por un criterio cualitativo (el fin no es la investigación, sino obtener un beneficio terapéutico para el sujeto). Y dado que el fin no es la investigación, es decir, una actividad dirigida a probar una hipótesis, sino a la consecución de un beneficio terapéutico ante el fracaso de las terapias convencionales ya autorizadas, el tamaño de la muestra es irrelevante, a diferencia de los ensayos en los que dicho requisito es especialmente importante.

Promotor: individuo, empresa, institución u organización responsable del inicio, gestión y/o financiación de un ensayo clínico.

Monitor: profesional capacitado con la necesaria competencia clínica, elegido por el promotor, que se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo. Sirve de vínculo entre el promotor y el investigador principal, cuando éstos no concurren en la misma persona.

Organización de Investigación por contrato (CRO): persona física o jurídica contratada por el promotor para realizar funciones o deberes del promotor en relación con el ensayo clínico.

Investigador: médico o persona que ejerce una profesión reconocida para llevar a cabo investigaciones en razón de su formación científica y de su experiencia en la atención sanitaria requerida. El investigador es responsable de la realización del ensayo clínico en un centro. Si es un equipo el que realiza el ensayo en un centro, el investigador es el responsable del equipo y puede denominarse investigador principal.

Protocolo: documento donde se describen los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de un ensayo.

Sujeto del ensayo: individuo que participa en un ensayo clínico, bien recibiendo el medicamento en investigación, bien como control.

Consentimiento Informado: decisión, que debe figurar por escrito y estar fechada y firmada, de participar en un ensayo clínico adoptada voluntariamente por una persona capaz de dar su consentimiento tras



haber sido debidamente informada y documentada acerca de su naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos.

Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC): organismo independiente, constituido por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, encargado de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un ensayo y de ofrecer garantía pública al respecto, mediante un dictamen sobre el protocolo del ensayo, la idoneidad de los investigadores y la adecuación de las instalaciones, así como los métodos y los documentos que vayan a utilizarse para informar a los sujetos del ensayo con el fin de obtener su consentimiento informado. En el caso de ensayos clínicos multicéntricos, el Comité Ético de Investigación Clínica encargado de emitir el dictamen se denomina Comité Ético de Investigación Clínica de Referencia.

Reacción Adversa: toda reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada.

Inspección: revisión oficial por una autoridad competente de los documentos, las instalaciones, los archivos, los sistemas de garantía de calidad y cualesquiera otros elementos que la autoridad competente considere relacionados con el ensayo clínico y que puedan encontrarse en el lugar del ensayo, en las instalaciones del promotor y/o de la organización de investigación por contrato, o en cualquier otro establecimiento que la autoridad competente considere oportuno inspeccionar.

Sin embargo, a pesar de la anterior descripción conceptual, los ensayos clínicos presentan problemas de diferente índole: clínicos, metodológicos, económicos, éticos y, además, legales. Así, el artículo 10 del Real Decreto 223/2004 señala que al Comité Ético de Investigación Clínica le corresponde evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales de los ensayos clínicos.

Entre dichas cuestiones, los problemas legales ocupan un papel principal en el ámbito de la investigación clínica, y buena muestra de la importancia que tienen lo constituye el hecho que tanto en el actual Real Decreto 223/2004 como en el anterior Real Decreto 561/1993 se establece que en los Comités Éticos de Investigación Clínica deberá incluirse un miembro licenciado en Derecho. Señala el artículo 12 del Real Decreto 223/2004, en el que se regula la composición de los CEICs, literalmente, que “*al menos dos miembros deben ser ajenos a las profesiones sanitarias, uno de los cuales deberá ser licenciado en Derecho*”. La necesaria



presencia de un licenciado en Derecho viene justificada, como es obvio, porque todos los ensayos clínicos a valorar muestran siempre, en mayor o menor medida, cuestiones legales referidas a la información, voluntariedad, confidencialidad o cobertura de daños.

Regulación normativa

La regulación de los ensayos clínicos se recoge, principalmente, en el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Dicho Real Decreto se aprueba en desarrollo de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento y viene a sustituir al anterior Real Decreto 561/1993, de conformidad con lo exigido por la Directiva 2001/20/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001 (LCEur 2001\1529), relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, que exigía armonizar las legislaciones de los Estados miembros de la Unión Europea sobre ensayos clínicos. Asimismo, la modificación normativa vino motivada también por la aprobación de la Ley de Autonomía del Paciente, que, al ocuparse de la regulación de diversos derechos y obligaciones de los pacientes y usuarios de los servicios sanitarios alcanzaba también al ámbito de los ensayos clínicos.

El Real Decreto 223/2004, permanece en vigor tras la aprobación de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios (Disposición Derogatoria Única). Junto a dicha norma principal y a la propia Ley del Medicamento, encontramos otras normas que también contienen cuestiones que vienen referidas a los ensayos clínicos.

Así, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica, en adelante, Ley de Autonomía del Paciente, establece que *“todo paciente o usuario tiene derecho a ser advertido sobre la posibilidad de utilizar los procedimientos de pronóstico, diagnóstico y terapéuticos que se le apliquen en un proyecto docente o de investigación, que en ningún caso podrá comportar riesgo adicional para su salud”* (art. 8.4).



Igualmente, podemos destacar también, aunque no se trate de una norma en sentido estricto, el Código de Ética y Deontología Médica de la Organización Médica Colegial (OMC) de 1999 que dispone que *“el avance en Medicina está fundado en la investigación y por ello no puede prescindir, en muchos casos, de la experimentación sobre seres humanos, que sólo podrá realizarse cuando lo que se quiere experimentar haya sido satisfactoriamente estudiado y de acuerdo con los criterios, reglas o principios fijados en la ley”* (art. 29).

Para concluir, es importante también destacar la importancia que en este ámbito tienen las circulares y aclaraciones de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios que, pese a no constituir tampoco normas jurídicas en sentido estricto, sí que poseen un papel muy relevante a la hora de interpretar el Real Decreto 223/2004. Dichas circulares y aclaraciones tratan de completar los vacíos legales o problemas de interpretación del mismo. Igualmente, deben ser tenidas en cuenta las Normas de Buena Práctica Clínica que le corresponde dictar al Ministerio de Sanidad y Consumo. Éstas son el conjunto de condiciones que debe cumplir un ensayo clínico para asegurar que se ha efectuado siguiendo un protocolo científicamente adecuado, respetando los derechos de los sujetos y garantizando la veracidad de los datos y resultados obtenidos. Las mismas se encuentran reguladas en la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que incorpora al ordenamiento jurídico interno la Directiva 2005/28/CE de la Comisión, de 8 de abril, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano.

Elementos subjetivos de un ensayo clínico

En el ensayo clínico participan de ordinario cuatro modalidades de sujetos: el promotor, el monitor, el investigador y los sujetos. Así, tal y como se apuntaba en el apartado 2º del presente capítulo, el promotor, es el individuo, empresa, institución u organización responsable del inicio, gestión y/o financiación de un ensayo clínico. Se encarga de solicitar por escrito el dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica, debiendo acompañar la documentación que ha de ser evaluada por éste, abonar las correspondientes compensaciones y gastos a los sujetos del ensayo, comunicar al Ministerio Fiscal las autorizaciones de ensayos clínicos en los que esté



prevista la participación de menores o incapaces, contratar el seguro de responsabilidad civil o la garantía financiera, notificar el informe final del ensayo y firmar el contrato del ensayo clínico con los responsables del centro sanitario en el que vaya a desarrollarse.

Junto a estas responsabilidades también tiene las siguientes: establecer y mantener un sistema de garantías y control de calidad, con procedimientos normalizados de trabajo escritos, de forma que los ensayos sean realizados y los datos generados, documentados y comunicados de acuerdo con el protocolo, las normas de buena práctica clínica y lo dispuesto en las normas, seleccionar al investigador más adecuado según su cualificación y medios disponibles, y asegurarse de que éste llevará a cabo el estudio tal como está especificado en el protocolo, proporcionar la información básica y clínica disponible del producto en investigación y actualizarla a lo largo del ensayo, suministrar de forma gratuita los medicamentos en investigación, garantizar que se han cumplido las normas de correcta fabricación y que las muestras están adecuadamente envasadas y etiquetadas, designar al monitor y comunicar a las autoridades sanitarias, a los investigadores y a los Comités Éticos de Investigación Clínica involucrados en el ensayo las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas. Finalmente, el promotor tiene la obligación de publicar los resultados del ensayo, sean positivos o negativos, en revistas científicas.

El monitor es el profesional capacitado con la necesaria competencia clínica, elegido por el promotor, que se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo. Sirve de vínculo entre el promotor y el investigador principal, cuando éstos no concurren en la misma persona. Tiene las siguientes responsabilidades: visitar al investigador antes, durante y después del ensayo para comprobar el cumplimiento del protocolo, garantizar que los datos son registrados de forma correcta y completa, así como asegurarse de que se ha obtenido el consentimiento informado de todos los sujetos antes de su inclusión en el ensayo, cerciorarse de que los investigadores y el centro donde se realizará la investigación son adecuados para este propósito durante el periodo de realización del ensayo, asegurarse de que tanto el investigador principal como sus colaboradores han sido informados adecuadamente y garantizar en todo momento una comunicación rápida entre investigador y promotor, verificar que el investigador cumple el protocolo y todas sus modificaciones aprobadas, comprobar que el almacenamiento, distribución, devolución y documentación de los medi-



camentos en investigación es seguro y adecuado, y remitir al promotor informes de las visitas de monitorización y de todos los contactos relevantes con el investigador

El investigador es el médico o persona que ejerce una profesión reconocida para llevar a cabo investigaciones en razón de su formación científica y de su experiencia en la atención sanitaria requerida. Además, es el responsable de la realización del ensayo clínico en un centro. Si es un equipo el que realiza el ensayo en un centro, el investigador es el responsable del equipo y puede denominarse investigador principal. Tiene la responsabilidad de conocer a fondo las propiedades de los medicamentos en investigación, garantizar que el consentimiento informado se recoge de conformidad a lo establecido en las normas, recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta y garantizar su veracidad y notificar inmediatamente los acontecimientos adversos graves o inesperados al promotor.

Diferente del investigador principal, es el denominado investigador coordinador que es el responsable de la coordinación de los investigadores de todos los centros que participan en un ensayo clínico multicéntrico (ensayo que se desarrolla en más de un centro sanitario).

Por último, el sujeto del ensayo aparece definido en términos muy escuetos: individuo que participa en un ensayo clínico, bien recibiendo el medicamento en investigación, bien como control. Así pues, el concepto de sujeto de ensayo alcanza no sólo al sujeto que recibe la medicación que se investiga, sino también el sujeto que recibe medicación ya autorizada, pero empleada en el ensayo a los meros efectos de control o comparación y el que recibe meramente placebo.

El consentimiento informado

El Real Decreto 223/2004, define el consentimiento informado como la *“decisión, que debe figurar por escrito y estar fechada y firmada, de participar en un ensayo clínico adoptada voluntariamente por una persona capaz de dar su consentimiento tras haber sido debidamente informada y documentada acerca de su naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos”* (art. 2 m).

La definición consagra dos derechos distintos pero que van muy enlazados: el deber de informar y el deber de obtener el consentimiento o auto-



rización del sujeto para el ensayo. Por ello, el consentimiento se documentará mediante una hoja de información para el sujeto y el documento de consentimiento.

Sin embargo, el hecho de que los ensayos clínicos constituyan una excepción al principio general de información verbal consagrado por la Ley de Autonomía del Paciente, y que se exija la forma escrita de la información a través de la correspondiente hoja, no excluye la información verbal por parte del investigador. La información escrita no se exige como medio de cumplimentar el deber de información al paciente, sino como mero instrumento que garantiza o acredita que dicho deber de información se ha satisfecho en el caso concreto. La información escrita no sustituye a la información verbal que habrá que facilitar en todo caso, sino que la complementa. Así, se dispone en el propio Real Decreto 223/2004: “*el sujeto del ensayo deberá otorgar su consentimiento después de haber entendido, mediante una entrevista previa con el investigador o un miembro del equipo de investigación, los objetivos del ensayo, sus riesgos e inconvenientes, así como las condiciones en las que se llevará a cabo*” (art. 7.2).

Para acreditar la veracidad de la entrevista, es oportuno también anotar en la historia clínica del sujeto (habitualmente, el sujeto es paciente) que se ha facilitado la información del ensayo y que se ha firmado el correspondiente consentimiento. A estos efectos, la Ley de Autonomía del Paciente señala en su artículo 4 que se dejará constancia en la historia clínica que se ha proporcionado la información.

El Real Decreto también exige que el sujeto que presta el consentimiento sea una persona capaz. La incapacidad viene referida tanto a aquella que impida al sujeto firmar personalmente la hoja, pero no así entender y autorizar verbalmente el ensayo, como a la que impide a una persona regir sus actos.

Por lo que a la primera se refiere, su regulación es muy sencilla y, así, el mismo artículo 2 dispone que “*en el supuesto de que el sujeto tenga un impedimento para escribir, el consentimiento podrá otorgarse en casos excepcionales de forma oral en presencia de al menos un testigo*”. Un error que en ocasiones se comete en los protocolos de ensayos clínicos es recoger dicha posibilidad de otorgar verbalmente el consentimiento y, al mismo tiempo, tener previsto que el sujeto deba completar personalmente durante el ensayo un cuaderno (de vida o dolor, por ejemplo). Tal hecho supone un contrasentido porque si el sujeto no puede otorgar su consentimiento por



escrito al tener un impedimento para escribir, difícilmente podrá completar personalmente un cuaderno o cuestionario.

Por otro lado, debe recordarse que el testigo debe ser una persona ajena al equipo investigador o asistencial, pudiendo ser un familiar o, en supuestos excepcionales, un representante de los servicios de Atención al Paciente del centro en el que vaya desarrollarse el ensayo.

Por lo que se refiere a la incapacidad que impide a una persona registrarse por sí misma, el Real Decreto distingue entre los menores de edad y los incapaces mayores:

- a) El consentimiento del menor de edad deberá obtenerse de los padres o representantes legales y, cuando el menor tenga doce o más años, deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo. ¿Qué ocurre cuando la voluntad del menor y la de sus padres no coinciden? Pues bien, el artículo 7.3 a) 3.º. del Real Decreto 223/2004 dispone que el investigador aceptará el deseo explícito del menor de negarse a participar en el ensayo o de retirarse en cualquier momento, cuando éste sea capaz de formarse una opinión en función de la información recibida. Esta norma viene a consagrar en el ámbito de los ensayos clínicos la emergente figura del menor maduro que ya regulara con anterioridad la Ley de Autonomía del Paciente. El artículo 9.3 c) de esta Ley dispone que el menor emancipado o de dieciséis o más años de edad es el titular, y no sus padres o representantes, del derecho a autorizar el tratamiento médico. Así pues, la voluntad del menor que muestra madurez, lo que debe presumirse a partir de los dieciséis años de edad, debe prevalecer sobre la de sus padres.

En todo caso, en los supuestos más conflictivos y, sobre todo, cuando el ensayo clínico pueda suponer un posible beneficio terapéutico para el menor, lo conveniente sería trasladar la decisión a la autoridad judicial o Ministerio Fiscal. En este sentido, no debemos olvidar que la representación que los padres ostentan sobre sus hijos menores no determina que aquellos tengan libertad a la hora de decidir sobre sus hijos, sino que siempre deben actuar en beneficio de su representado. Si el investigador considera que el ensayo clínico puede representar un beneficio terapéutico para el menor y los padres se niegan de forma injustificada a que él mismo sea incluido en un ensayo, lo más adecuado sería poner la situación en conocimiento de la autoridad judicial al poderse presumir que la represen-



tación y tutela que ostentan los padres no están ejerciéndola en beneficio de su hijo menor.

- b) Por lo que se refiere a los incapaces adultos, la información se facilitará y el consentimiento lo otorgará el representante legal. Sin embargo, cuando la incapacidad del sujeto no le impida totalmente entender la información acerca del ensayo, este deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo, después de haber recibido toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento. En este caso, el investigador deberá tener en cuenta la voluntad de la persona incapaz de retirarse del ensayo. Por lo tanto, el sujeto incapaz no queda totalmente excluido de la relación de información y consentimiento, sino que debe participar en función de su grado de capacidad.

Para concluir, se admite la posibilidad de que se realice el ensayo clínico en un adulto incapaz sin contar con el consentimiento de su representante legal o familiar más próximo, exigiéndose, a tales efectos, los siguientes requisitos: el ensayo clínico debe tener un interés específico para la población en la que se realiza la investigación, debe estar justificado por razones de necesidad en la administración del medicamento en investigación, la existencia un riesgo inmediato grave para la integridad física o psíquica del sujeto, la ausencia de alternativa terapéutica apropiada en la práctica clínica, la imposibilidad de obtener el consentimiento del sujeto o el de su representante legal y todo ello debe estar previsto en el protocolo.

Sin embargo, con carácter previo, en todos los supuestos, la información debe comprender los objetivos del ensayo, sus riesgos e inconvenientes, así como las condiciones en las que se llevará a cabo, y el derecho a retirarse del ensayo en cualquier momento sin que ello le ocasione perjuicio alguno. El sujeto participante en un ensayo clínico, o su representante legal, podrán revocar su consentimiento en cualquier momento, sin expresión de causa.

En cuanto a la forma, el documento debe ser claro, comprensible y en la lengua del sujeto. Por otro lado, en lo que viene referido a los sujetos menores de edad que deban prestar el consentimiento junto con sus representantes legales, la comprensibilidad exige que se elaboren hojas de información adaptadas al nivel de madurez de dichos sujetos menores.



La confidencialidad dentro del ensayo clínico

Uno de los aspectos mas importantes en cuanto a la protección y respeto de los pacientes dentro de un ensayo clínico, lo constituye la intimidad personal de los sujetos fuente, traducido en la protección de datos de carácter personal mediante el cumplimiento de lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, en adelante, Ley Orgánica de Protección de Datos.

En este sentido, es rigurosamente obligatorio recoger dentro de la hoja de información al paciente, un apartado específico en el que exponamos cuáles y de que modo, se protegerán, no solo su propia información personal, sino sus derechos respecto al uso y destino de la información personal que se trata en el ensayo clínico, así como cuales serán las medidas destinadas por el Promotor y resto de entidades con acceso a las mismas se adoptaran para su protección, las cuales se concretaran en lo dispuesto por el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, en adelante R.D. 1720/2007.

Dentro de los términos obligatorios de información, la propia Ley Orgánica de Protección de Datos recoge en el artículo 5.1., los términos de información previa obligatoria al tratamiento de datos de carácter personal, incluidos los datos relativos a la salud de las personas¹. Igualmente, añade la referida normativa que, para los casos en los que se utilicen cuestionarios u otros impresos para la recogida de información personal, como es el caso de los ensayos clínicos, figurarán en los mismos, en forma claramente legible, las advertencias a que se refiere el citado artículo 5.1.

Sin embargo, conforme al principio de seguridad jurídica, el abanico de conceptos a informar a los sujetos participantes en un ensayo clínico es más amplio que lo eminentemente recogido por el referido artículo 5.1 de la Ley Orgánica de Protección de Datos. Y ello, obedece a la propia metodología del tipo y configuración de los distintos tratamientos de la información personal de los participantes a lo largo de un ensayo clínico. Nos referimos concretamente a los múltiples y distintos accesos que se llevan a cabo por parte del personal y entidades autorizadas al efecto, así como a la transferencia internacional de la información personal facilitada por los propios participantes al margen de la información propiamente generada durante el ensayo clínico.



Así, conviene remarcar aquellos aspectos de mayor importancia, no sólo para respetar en todo momento la autonomía de los propios sujetos fuente, sino para garantizar una protección en los distintos tratamientos y accesos que puedan llevarse a cabo durante el proceso investigador. Así, al objeto de garantizar la confidencialidad e intimidad personal de los sujetos fuente, uno de los aspectos de mayor importancia reside en la codificación de toda la información que se recabe de los mismos. Dicha codificación supone la sustitución de la identidad del sujeto fuente por un código alfanumérico, si bien, ello no obsta para que también, incluso en dichos casos, la Ley Orgánica de Protección de Datos sea de aplicación².

Por ello, la exigencia de garantizar una seguridad óptima en todos los procesos de tratamiento de información personal constituye uno de los aspectos de mayor importancia en el desarrollo de todo ensayo clínico, máxime, en los casos en los que se lleven a efecto transferencias internacionales de información personal a países terceros fuera de la Unión Europea, territorios que la Agencia Española de Protección de Datos no estima como seguros y que obliga al Promotor, por un lado, a la adopción las mismas garantías de seguridad exigidas por la normativa española, así como a informar expresamente a los participantes del destino de dicha información (tercer país), so pena de que en caso de no informarse de tal extremo, la única viabilidad legal para llevar a efecto tal transferencia, conllevaría un comunicado previo al Director de la Agencia Española de Protección de Datos.

Por ello, se aconseja de forma expresa disponer con carácter previo en la hoja de información a los pacientes, del destino tanto de la información personal recabada de los mismos, como de la generada a lo largo del estudio de cada uno de ellos, adoptándose en dicha transferencia, las medidas de seguridad exigidas por la normativa española para evitar revelación de identidades ante pérdidas de información o accesos no autorizados (codificación).

Asimismo, es frecuente que, en contra de lo recogido en el artículo 5.1 de la Ley Orgánica de Protección de Datos citado anteriormente, no se recoja en la hoja de información previa cuáles son y cómo poder ejercitar, los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición que la referida norma legal reconoce a toda persona que cede su información personal con una finalidad concreta. Por ello, se recomienda la transcripción expresa de los mismos en la hoja de información previa, así como la forma



y persona o dirección donde dirigir dicha solicitud. A este respecto, quedan prohibidos los supuestos en los que el Promotor establezca como medio para que el interesado pueda ejercitar sus derechos el envío de cartas certificadas o semejantes, la utilización de servicios de telecomunicaciones que implique una tarificación adicional al afectado o cualesquiera otros medios que impliquen un coste excesivo para el interesado³.

En relación con lo apuntado en el párrafo anterior, es igualmente necesario remarcar una cuestión que en ocasiones puede generar dudas. Nos referimos a los casos en los que un sujeto fuente ejerce el derecho de revocación a continuar participando en un ensayo clínico. Este supuesto, conlleva de forma automática el bloqueo de la información personal generada por su participación en el ensayo clínico. Así, si bien a partir de dicha revocación no podrán generarse más datos referentes a este participante, la información recabada hasta ese momento, en el caso de ser útil, podrá ser utilizada a todos los efectos por el Investigador Principal o el Promotor, si fuera de interés en todo caso, a efectos de validación de la eficacia del ensayo clínico.

La realización de estudios retrospectivos y/o epidemiológicos mediante el acceso a historias clínicas de pacientes por parte de facultativos que no han participado en la asistencia sanitaria de los mismos

Nos encontramos ante una situación conflictiva, al menos desde el punto de vista legal, derivada en gran medida por la falta de regulación específica o cuanto menos, regulación incompleta, para abordar este tipo de estudios mediante el acceso a historias clínicas, tanto en soporte papel como en soporte electrónico. En este sentido, con la implantación de la Historia Clínica Electrónica puede, al menos, paliarse que los profesionales de la sanidad incurran en determinadas responsabilidades por un acceso o tratamiento ilegítimo de la citada información personal, consecuencia de dudas de interpretación.

Si bien la Ley General de Sanidad de 1986 destinaba un Título de forma íntegra al Fomento de la Investigación⁴, su reflejo en la posterior Ley de Autonomía del Paciente queda encuadrado en su artículo 16.3 de la siguiente forma: al objeto de llevarse a cabo este tipo de estudios, el acceso a la historia clínica obliga a preservar los datos de identificación personal del paciente, separados de los de carácter clínico-asistencial, de mane-



ra que, como regla general, quede asegurado el anonimato, salvo que el propio paciente haya dado su consentimiento para no separarlos⁵.

Así, entendemos la existencia de una laguna legal en este aspecto, por cuanto según el referido artículo 16.3 de la Ley de Autonomía del Paciente, el desarrollo de este tipo de estudios retrospectivos implicaría conseguir con carácter previo al inicio de los mismos el consentimiento de cada paciente sobre el que se realice el susodicho estudio. Sin embargo, el citado art. 16.3 al que hemos hecho referencia, ofrece dos posibilidades para su acceso por profesional sanitario no interviniente en el proceso asistencial del mismo: consentimiento del paciente o, en caso contrario, disociación previa al acceso de la información clínica. Sin embargo, es patente que para que pueda procederse por los investigadores participantes en un estudio, a trabajar con datos disociados (en caso de no constar con el consentimiento del paciente), lo mismo, ha de haberse gestionado con anterioridad a la recepción de dicha información clínica disociada; si bien, por persona distinta a los mismos.

Así, ante esta laguna legal evidente, pueden plantearse las siguientes soluciones; almacenar la información clínica directamente disociada para este tipo de usos, lo cual es poco viable en la actualidad, sobre todo en sistemas de tratamiento de historias clínicas a través de soporte papel, o bien, la conformación de historias clínicas electrónicas diseñadas por el sistema de módulos de información. Al respecto de este último supuesto, de acuerdo al documento de trabajo sobre el tratamiento de datos personales relativos a la salud en los historiales médicos electrónicos elaborado por el Grupo de Trabajo sobre Protección de Datos del Artículo 29⁶, se destaca la creación y presentación de módulos para el tratamiento informatizado del historial clínico de un paciente; concretamente, consiste en articular una opción de disociación automática de datos clínicos de los datos identificativos del paciente, de tal modo que, en los casos en los que no se disponga del consentimiento del paciente para tales fines de investigación, pueda remitirse, a través de un medio seguro, la información médica de los historiales clínicos seleccionados, directamente disociada a los investigadores correspondientes.

Así todo, dada la laguna existente, al objeto de contar con una mínima seguridad respecto a la legitimidad de este tipo de accesos, se aconseja el sometimiento del estudio retrospectivo correspondiente a dictamen de un Comité de Ética de Investigación Clínica, que nos oriente



respecto a las pautas y obligaciones necesarias a desarrollar, antes de proceder al acceso y tratamiento de la información clínica con los fines investigadores pretendidos.

El seguro o la garantía financiera

El artículo 8 del Real Decreto 223/2004 dispone que únicamente podrá realizarse un ensayo clínico con medicamentos en investigación si, previamente, se ha concertado un seguro u otra garantía financiera (aval, fianza, etc...) que cubra los daños y perjuicios que como consecuencia del ensayo puedan resultar para la persona en que hubiera de realizarse.

Sin embargo, la contratación de dicho seguro o garantía financiera no se exigirá cuando el ensayo se refiera únicamente a medicamentos autorizados en España, su utilización en el ensayo se ajuste a las condiciones de uso autorizadas y el Comité Ético de Investigación Clínica considere que las intervenciones a las que serán sometidos los sujetos por su participación en el ensayo suponen un riesgo equivalente o inferior al que correspondería a su atención en la práctica clínica habitual.

Así pues, en el momento que la aplicación del medicamento suponga un riesgo mínimamente superior a la práctica clínica habitual debe exigirse el seguro o garantía financiera. Un ejemplo, podría venir constituido por aquellos ensayos que, aunque emplean un fármaco autorizado y en las condiciones de uso autorizadas, pero que, con ocasión del mismo, añaden alguna extracción de sangre adicional a las previstas con ocasión de la práctica clínica habitual. En este caso, la extracción supone ya un riesgo superior, aunque mínimo, respecto de la práctica habitual y, en consecuencia, debería exigirse ya el seguro o garantía financiera.

Para acreditar que se ha cumplido con este requisito legal de especial importancia, es conveniente que el correspondiente Comité Ético de Investigación Clínica solicite que se acompañe no una mera certificación emitida por la compañía aseguradora en la que se haga constar que el ensayo se encuentra asegurado en los términos exigidos por el Real Decreto 223/2004, sino una copia del condicionado de la póliza. A tales efectos, es preciso recordar que el artículo 16.2 g) del Real Decreto 223/2004 dispone que el promotor, al solicitar el dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica, debe acompañar, entre otra documentación, una copia de la póliza del seguro o del justificante de la garantía financiera del



ensayo clínico o un certificado de ésta, cuando proceda. Así pues, según se expresa el Real Decreto no basta con acompañar una certificación emitida por la compañía aseguradora, sino que hay que acompañar la póliza con su condicionado.

Aunque se trate ya de un caso muy excepcional en la práctica, es importante recordar que las certificaciones emitidas por el propio promotor en las que pone de manifiesto que tiene suscrita un seguro en los términos exigidos por el Real Decreto 223/2004 no tienen ningún valor legal. Si se admite la aportación de una mera certificación ésta debe haber sido emitida, al menos, por la compañía aseguradora.

Cuando lo que se acompaña al protocolo es una mera certificación de la compañía aseguradora, es importante comprobar que explícitamente el seguro cubre el ensayo que se está evaluando, es decir, que se certifique por la compañía aseguradora que el ensayo en cuestión está explícitamente cubierto, coincidiendo el título del ensayo y el que consta en la certificación.

La contratación del seguro o garantía financiera corresponde al promotor y debe cubrir la responsabilidad del propio promotor, del investigador principal y sus colaboradores, y del hospital o centro donde se lleve a cabo el ensayo clínico.

Por lo que se refiere al contenido de la correspondiente póliza de seguro, lo único que establece el Real Decreto 223/2004, además de lo que acabamos de señalar acerca de que el investigador, colaboradores y hospital o centro deban figurar como asegurados de la misma, son unos límites mínimos de indemnización por víctima y siniestro. Así, se establece un límite mínimo por víctima de 250.000 euros o de 25.000 euros anuales, cuando la indemnización se fije como renta anual constante o creciente, y un límite por siniestro de 2.500.000 euros. En virtud del primer límite, la compañía de seguros garantiza el pago de una indemnización hasta dicho límite. Por lo que se refiere al segundo límite, por siniestro, implica que, en aquellos casos en los que, como consecuencia de un mismo ensayo se hayan producido varios afectados, la compañía aseguradora sólo garantiza un importe total, sumadas todas las reclamaciones de los sujetos afectados por el mismo ensayo, que no exceda de dicho límite. Es decir, si la suma de todas las indemnizaciones reconocidas a todos los afectados por un mismo ensayo supera los 2.500.000 euros, la compañía aseguradora no estará obligada a pagar por encima de dicho límite, prorrateándose el importe límite entre todos los afectados.



Por otro lado, respecto al contenido de la póliza del seguro, la misma no debe recoger ningún tipo de franquicia ni relación de riesgos excluidos que condicionen la cobertura por los importes mínimos que exige el Real Decreto. La póliza no puede establecer, por ejemplo, una franquicia de un importe mínimo, tal como serían 3.000 euros o similar, de manera que sólo cubriría las reclamaciones que superen dicho importe. La cobertura que impone el Real Decreto es sin ningún tipo de franquicia o franjas de indemnización sin cubrir. Tampoco podrían recogerse exclusiones de cobertura, tales como, que el investigador no haya seguido correctamente el protocolo. Cláusulas típicas de exclusión de cobertura son: el daño ocasionado dolosamente por parte del investigador o los daños derivados de ensayos que no cuenten con el dictamen del Comité Ético Investigación Clínica o la autorización administrativa correspondiente.

En cuanto a los apartados de las hojas de información que vengán referidas al seguro, es importante exigir dos cuestiones:

En primer lugar, que no pueden recogerse en las mismas ninguna frase que limite o condicione los derechos que tiene el sujeto en relación a la exigencia de responsabilidades legales por daños sufridos con ocasión del ensayo.

En segundo lugar, que debe identificarse la aseguradora y el número de póliza con el fin de facilitar el futuro ejercicio de acciones legales por parte del sujeto que haya sufrido un daño.

Sub-estudios con muestras biológicas

Una de las actividades de investigación cada vez más frecuentes dentro del contexto de los ensayos clínicos, actividades experimentales igualmente, que se desarrollan en el ámbito de las ciencias de la salud y que en la mayoría de las ocasiones se llevan a cabo para complementar o validar la eficacia del propio ensayo clínico del que traen causa, lo constituyen los sub-estudios con muestras biológicas.

Tales sub-estudios constituyen auténticos proyectos de investigación biomédica que encuentran su regulación, no en el Real Decreto 223/2004, sino en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica, y que se circunscriben, como decíamos, a la investigación con productos o muestras biológicas o celulares. Sin perjuicio de que se trata de dos conceptos diferentes, los ensayos clínicos (con fármacos) y los



proyectos de investigación biomédica, poseen características y fines muy similares, máxime cuando, en ocasiones, éstos se encuentran superpuestos al propio ensayo clínico motivador de su desarrollo. Así, es habitual que junto con el propio ensayo clínico se pretenda desarrollar también un estudio de farmacogenética o farmacogenómica, y ello, con el propósito de avanzar hacia una medicina y farmacia presididas por el dogma de un medicamento para todos a una medicina personalizada o individualizada.

En efecto, este último propósito constituye en la actualidad una finalidad perfectamente definida y consensuada entre los distintos organismos rectores dentro de la investigación de las ciencias de la salud. Así, ha de matizarse cuáles son los requisitos necesarios para que un sub-estudio con muestras biológicas cumpla de forma íntegra la normativa en materia de investigación biomédica que lo ampara.

El primer requisito se centra en la necesidad de conformar un documento de consentimiento informado (firmas) independiente del propio del ensayo clínico principal. Ello, no obsta para que la hoja de información a trasladar al sujeto fuente pueda ser conjunta, ensayo clínico – sub-estudio, explicando de forma clara y separada cuáles son los propósitos de cada uno de los estudios en cuestión; sin embargo, esta fórmula únicamente podría utilizarse en aquellos casos en los que el sub-estudio se encontrara vinculado directamente a la eficacia del ensayo clínico principal, destruyéndose las muestras a su finalización. En el resto de supuestos, es decir, cuando no se vayan a destruir las muestras utilizadas tras la validación del ensayo clínico por tener intención de destinarlas a la investigación biomédica en general, mediante su depósito en un Biobanco, es imperativo también la utilización de hojas de información independientes, donde se recoja, en el caso de la cesión de muestras, los requisitos exigidos por la propia Ley 14/2007, de Investigación Biomédica.

El segundo de los requisitos se centra en el contenido de la propia hoja de información relativa a los casos en los que tras la finalización del sub-estudio, se pretende la utilización de los excedentes de muestras biológicas con fines de investigación biomédica en general. Como se apuntaba en el párrafo anterior, el contenido del mismo viene regulado en el artículo 59 de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, y se centra principalmente en los siguientes aspectos:



- a. *Finalidad de la investigación o línea de investigación para la cual consiente.*
- b. *Beneficios esperados.*
- c. *Posibles inconvenientes vinculados con la donación y obtención de la muestra, incluida la posibilidad de ser contactado con posterioridad con el fin de recabar nuevos datos u obtener otras muestras.*
- d. *Identidad del responsable de la investigación.*
- e. *Derecho de revocación del consentimiento y sus efectos, incluida la posibilidad de la destrucción o de la anonimización de la muestra y de que tales efectos no se extenderán a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hayan llevado a cabo.*
- f. *Lugar de realización del análisis y destino de la muestra al término de la investigación: disociación, destrucción, u otras investigaciones, y que en su caso, comportará a su vez el cumplimiento de los requerimientos previstos en esta Ley. En el caso de que estos extremos no se conozcan en el momento, se establecerá el compromiso de informar sobre ello en cuanto se conozca.*
- g. *Derecho a conocer los datos genéticos que se obtengan a partir del análisis de las muestras donadas.*
- h. *Garantía de confidencialidad de la información obtenida, indicando la identidad de las personas que tendrán acceso a los datos de carácter personal del sujeto fuente.*
- i. *Advertencia sobre la posibilidad de que se obtenga información relativa a su salud derivada de los análisis genéticos que se realicen sobre su muestra biológica, así como sobre su facultad de tomar una posición en relación con su comunicación.*
- j. *Advertencia de la implicación de la información que se pudiera obtener para sus familiares y la conveniencia de que él mismo, en su caso, transmita dicha información a aquéllos.*
- k. *Indicación de la posibilidad de ponerse en contacto con él/ella, para lo que podrá solicitársele información sobre el modo de hacerlo.*

Estos requisitos legales habrán de complementarse con los establecidos por el art. 47 de la misma Ley de Investigación Médica, para los casos en los que el destino de las muestras sean proyectos de investigación que conlleven estudios genéticos:

1. *Finalidad del análisis genético para el cual consiente.*
2. *Lugar de realización del análisis y destino de la muestra biológica al*



término del mismo, sea aquél la disociación de los datos de identificación de la muestra, su destrucción, u otros destinos, para lo cual se solicitará el consentimiento del sujeto fuente en los términos previstos en esta Ley.

- 3. Personas que tendrán acceso a los resultados de los análisis cuando aquéllos no vayan a ser sometidos a procedimientos de disociación o de anonimización.*
- 4. Advertencia sobre la posibilidad de descubrimientos inesperados y su posible trascendencia para el sujeto, así como sobre la facultad de éste de tomar una posición en relación con recibir su comunicación.*
- 5. Advertencia de la implicación que puede tener para sus familiares la información que se llegue a obtener y la conveniencia de que él mismo, en su caso, transmita dicha información a aquéllos.*
- 6. Compromiso de suministrar consejo genético, una vez obtenidos y evaluados los resultados del análisis.*

En último lugar, uno de los mayores problemas que se plantean en la estructuración de este tipo de ensayos clínicos (sub-estudios) es la contratación de un seguro de Responsabilidad Civil distinto del que exige el propio R.D. 223/2004 regulador de los ensayos clínicos.

Nos referimos a los casos en los que la obtención de muestras biológicas no coincida con la finalidad del propio ensayo clínico principal sino que se planteó la posibilidad de una extracción adicional de muestras, única y exclusivamente, con el objetivo de destinar las mismas (adicionales) a futuros proyectos de investigación independientes de las utilizadas con la finalidad de validar el ensayo clínico principal. En estos casos, la extracción de una muestra biológica adicional no necesaria para la validación del ensayo clínico principal, con finalidad de ser utilizada para proyectos de investigación futuros exigirá, de conformidad con el art. 18.2 de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, la contratación de un seguro de responsabilidad civil independiente del contratado en su caso para el ensayo clínico principal, y ello, con independencia de coincidir en el tiempo las extracciones destinadas a la validación del estudio principal, pero que conlleve un procedimiento invasivo adicional, no necesariamente distinto.

Dicho artículo dispone a estos efectos lo siguiente:

- 2. La realización de una investigación que comporte un procedimiento invasivo en seres humanos exigirá el aseguramiento previo de los daños*



y perjuicios que pudieran derivarse de aquélla para la persona en la que se lleve a efecto.

A diferencia del seguro obligatorio para la realización de ensayos clínicos, donde el R.D. 223/2004 sí define los límites indemnizatorios y condiciones de contratación del mismo, como puede apreciarse en el artículo 18.2 de la Ley de Investigación Biomédica ya citado y transcrito, éste, no define por el contrario, los requisitos, condiciones y límites mínimos exigidos en la contratación de dicho seguro para la extracción adicional de muestras biológicas con fines de utilización en proyectos futuros. Sin embargo, y siempre a criterio del propio Comité de Ética que valore dicha extracción adicional, se aconseja que, por analogía, recoja idénticas garantías que el regulado para la realización de un ensayo clínico.

Referencias bibliográficas:

1. Los términos literales en los que se expresa dicho artículo son los siguientes: “Los interesados a los que se soliciten datos personales deberán ser previamente informados de modo expreso, preciso e inequívoco:
 - a. De la existencia de un fichero o tratamiento de datos de carácter personal, de la finalidad de la recogida de éstos y de los destinatarios de la información.
 - b. Del carácter obligatorio o facultativo de su respuesta a las preguntas que les sean planteadas.
 - c. De las consecuencias de la obtención de los datos o de la negativa a suministrarlos.
 - d. De la posibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición.
 - e. De la identidad y dirección del responsable del tratamiento o, en su caso, de su representante.

Cuando el responsable del tratamiento no esté establecido en el territorio de la Unión Europea y utilice en el tratamiento de datos medios situados en territorio español, deberá designar, salvo que tales medios se utilicen con fines de trámite, un representante en España, sin perjuicio de las acciones que pudieran emprenderse contra el propio responsable del tratamiento”.

2. Informe Jurídico 0533/2008 del Gabinete Jurídico de la Agencia Española de Protección de Datos: “De este modo, si los datos relacionados con el seguimiento del ensayo se encuentran asociados a datos que pudieran permitir la asociación de los mismos al concreto sujeto del mismo, como sucederá en caso de que aquéllos aparezcan asociados a un código establecido por el investigador, cabrá entender que el fichero se encuentra sometido a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, debiendo implantarse en el mismo las medidas de seguridad previstas en dicha Ley y su Reglamento de desarrollo. Este suele ser el procedimiento seguido en el ámbito de los ensayos clínicos, en los que será posible la identificación del sujeto del



- ensayo, incluso cuando alguno de los sujetos intervinientes en el mismo únicamente pueda acceder, en principio, a datos codificados”.
3. Art. 24.3, pr. 2 del Real Decreto 1720/2007.
 4. Título VI, Capítulo II y Capítulo III, derogados por la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.
 5. Art. 16.3.- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica: “El acceso a la historia clínica con fines judiciales, epidemiológicos, de salud pública, de investigación o de docencia, se rige por lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal, y en la Ley 14/1986, General de Sanidad, y demás normas de aplicación en cada caso. El acceso a la historia clínica con estos fines obliga a preservar los datos de identificación personal del paciente, separados de los de carácter clínico-asistencial, de manera que como regla general quede asegurado el anonimato, salvo que el propio paciente haya dado su consentimiento para no separarlos. Se exceptúan los supuestos de investigación de la autoridad judicial en los que se considere imprescindible la unificación de los datos identificativos con los clínico-asistenciales, en los cuales se estará a lo que dispongan los jueces y tribunales en el proceso correspondiente. El acceso a los datos y documentos de la historia clínica queda limitado estrictamente a los fines específicos de cada caso”.
 6. Grupo de trabajo sobre protección de datos del artículo 29, Documento de trabajo sobre el tratamiento de datos personales relativos a la salud en los historiales médicos electrónicos, pp. 17 -20.

Otras referencias

- Ley General de Sanidad de 1986.
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica.
- Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios.
- Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se Regulan los Ensayos Clínicos con Medicamentos.
- Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal
- Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de Desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.
- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica
- Real Decreto.1015/2009, de 19 de junio, por el que se Regula la Disponibilidad de Medicamentos en Situaciones Especiales
- Código de Ética y Deontología Médica de la Organización Médica Colegial (OMC) de 1999
- Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que incorpora al ordenamiento jurídico



interno la Directiva 2005/28/CE de la Comisión, de 8 de abril, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano.

- Grupo de trabajo sobre protección de datos del artículo 29, Documento de trabajo sobre el tratamiento de datos personales relativos a la salud en los historiales médicos electrónicos.

Capítulo 5 CEIC. Composición. Funciones

Francisco Abad Santos

*Presidente del CEIC. Hospital Universitario de la Princesa.
Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria Princesa.*

Mara Ortega Gómez

*Secretaria del CEIC. Hospital Universitario de la Princesa.
Madrid.*

Dolores Ochoa Mazarro

*Coordinadora de la Unidad de Ensayos Clínicos. Hospital
Universitario de la Princesa. Madrid.
Instituto de Investigación Sanitaria Princesa.*

Esquema del capítulo

- Introducción
- Definición
- Requisitos de un CEIC: composición, estructura e infraestructura
 - Renovación y acreditación del CEIC
- Funciones y responsabilidades del CEIC
- Funcionamiento actual de los CEIC en España
 - Dictamen del CEIC
- Conclusiones
- Referencias bibliográficas



Introducción

La investigación con seres humanos es necesaria para el avance de la medicina, pero debe estar sujeta a unas normas éticas que sirven para promover el respeto a todas las personas y para proteger su salud y sus derechos individuales. Por este motivo, la Asamblea Médica Mundial estableció en 1964 unos principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, conocidos como Declaración de Helsinki, que se actualizan periódicamente, siendo la última versión del año 2008¹. Este documento establece que el proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación, que debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y, cuando sea oportuno, aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida.¹

Además, en todos los países desarrollados, los ensayos clínicos deben realizarse siguiendo las normas de buena práctica clínica², que también obligan a la revisión previa del protocolo del estudio por un comité ético. Así, la conferencia internacional de armonización (ICH, *International Conference on Harmonization*), promovida por Estados Unidos, Europa y Japón, publicó sus normas de buena práctica clínica que establecen las funciones de los comités éticos.²

Incluso cualquier investigación que vaya a ser realizada en seres humanos debe ser evaluada y aprobada por un comité ético, y así lo exigen la mayor parte de las revistas científicas antes de aceptar un artículo para su publicación.

Por lo tanto, los comités éticos son una pieza clave en la realización de los ensayos clínicos y otros estudios de investigación. El primer país que organizó los comités éticos fue Estados Unidos, donde se crearon en la década de los 60 y recibieron la denominación de *Institutional Review Boards* (IRB). Posteriormente fueron apareciendo en el resto de los países con diferentes denominaciones. En España los comités que se ocupan de estas funciones reciben la denominación de Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC). Los CEIC deben distinguirse de los comités de ética asistencial, que también existen en muchos hospitales españoles y que se ocupan de resolver problemas éticos asistenciales que surgen en la práctica médica diaria.



El funcionamiento de los CEIC en España está ampliamente regulado. Se crearon con la Ley 25/1990 del Medicamento³ y el Real Decreto 561/1993 por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos⁴, que han sido reemplazados por la Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios⁵ y el Real Decreto 223/2004 por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos⁶. Este último documento supone la trasposición a la legislación española de una directiva europea (Directiva 2001/20/CE) que trata de simplificar y armonizar las disposiciones administrativas relativas a los ensayos clínicos multicéntricos en la Comunidad Europea⁷.

Esta nueva normativa, que entró en vigor el 1 de mayo de 2004, establece el dictamen único para cada país europeo en el caso de los ensayos clínicos con medicamentos multicéntricos, a diferencia de lo que ocurría hasta entonces, ya que cada protocolo debía ser aprobado por el CEIC de cada uno de los centros implicados en la investigación. En España el CEIC encargado de emitir el dictamen único se denomina CEIC de Referencia.⁶

Además, el Real Decreto 223/2004 creó un Centro Coordinador de CEIC con el objetivo de facilitar el dictamen único y de que los CEIC acreditados por las Comunidades Autónomas puedan compartir estándares de calidad y criterios de evaluación adecuados y homogéneos. También se debe ocupar de coordinar con las Comunidades Autónomas el desarrollo de un sistema informático de comunicación entre CEIC, gestionar la base de datos de ensayos clínicos de la red nacional de CEIC y promover la formación de los miembros de los CEIC.⁶

Por otro lado, en el año 2007 se publicó la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica que regula toda la investigación tanto básica como clínica, con la excepción de los ensayos clínicos con medicamentos o productos sanitarios⁸. Esta ley crea los Comités de Ética de la Investigación (CEI) para evaluar este tipo de proyectos. En una disposición transitoria establece que los CEIC dejarán de existir a partir del momento en que se constituyan los CEI, pero hasta entonces, los CEIC que estén en funcionamiento en los centros que realicen investigación biomédica, podrán asumir las competencias de aquéllos. Como todavía no se ha publicado la legislación que regule los CEI y éstos no están funcionando, todas las funciones son asumidas actualmente por los CEIC.



Definición

Cada una de las normas que regulan los comités éticos han establecido una definición, pero todas ellas son muy similares y se recoge aquí la del Real Decreto 223/2004: “el CEIC es un organismo independiente, constituido por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, encargado de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un ensayo y de ofrecer garantía pública al respecto, mediante un dictamen sobre el protocolo del ensayo, la idoneidad de los investigadores y la adecuación de las instalaciones, así como los métodos y los documentos que vayan a utilizarse para informar a los sujetos del ensayo con el fin de obtener su consentimiento informado”.⁶

Requisitos de un CEIC: composición, estructura e infraestructuras

La estructura y la composición del CEIC están establecidas por la legislación. Aunque puede cambiar ligeramente de unos países a otros, existen unos mínimos que son comunes a todos y que vienen recogidos en las normas de buena práctica clínica de la ICH². El comité ético debe estar integrado por un número razonable de miembros que colectivamente tengan la capacidad y experiencia para revisar y evaluar los aspectos científicos, médicos y éticos del estudio propuesto. Las normas de buena práctica clínica de la ICH recomiendan que el comité ético esté integrado por un mínimo de cinco miembros, incluyendo al menos uno cuya área primaria de interés sea un área no científica y al menos uno que sea independiente de la institución donde se llevará a cabo el estudio.²

En España, el Real Decreto 223/2004 establece que el CEIC debe estar constituido por al menos nueve miembros (tabla 1), de manera que se asegure la independencia de sus decisiones, así como su competencia y experiencia en relación con los aspectos metodológicos, éticos y legales de la investigación, la farmacología y la práctica clínica asistencial en medicina hospitalaria y extrahospitalaria⁶. Entre los miembros deben figurar médicos, uno de los cuales será farmacólogo clínico, un farmacéutico de hospital (la Ley 29/2006 indica farmacéuticos de atención primaria y hospitalaria), y un diplomado universitario en enfermería. Además, exige que al menos un miembro sea independiente de los centros en los que se lleven a cabo los proyectos de investigación que requieran la evaluación



ética por parte del comité, y que al menos dos miembros sean ajenos a las profesiones sanitarias, uno de ellos licenciado en Derecho. La participación de personal no sanitario constituye una garantía de que se van a proteger mejor los derechos de los sujetos participantes y de que la información que se proporcionará a los candidatos a participar será más adecuada. Si en el centro existe Comisión de Investigación y/o Comité de Ética Asistencial, debe formar parte del CEIC un miembro de cada una de ellas.⁶

Además, en algunos ámbitos se exigen otros miembros que suelen depender del tipo de estudios que ese CEIC puede evaluar; por ejemplo, en los CEIC de la Comunidad de Madrid es obligatorio que exista un médico de atención primaria porque también evalúan estudios de este ámbito.⁹

Tabla 1. Composición mínima del CEIC.

- 1 médico con labor asistencial (sería recomendable que haya varios médicos de diferentes especialidades)
- 1 farmacólogo clínico
- 1 farmacéutico de hospital y atención primaria
- 1 diplomado universitario en enfermería
- 2 miembros ajenos a las profesiones sanitarias, uno de los cuales deberá ser licenciado en Derecho
- 1 persona independiente de los centros en los que se lleven a cabo proyectos de investigación
- 1 miembro del Comité de Ética Asistencial (si está disponible en el centro)
- 1 miembro de la Comisión de Investigación (si está disponible en el centro)
- 1 profesional de Atención Primaria (si el CEIC también evalúa estudios de ese nivel asistencial)

De acuerdo a la legislación actual (2, 5-7, 9), que debe incluir al menos 9 miembros.

Aunque el número mínimo de miembros es 9, la mayoría de los CEIC tienen un número superior y no es raro que en algunos centros lleguen a 25. No obstante, debemos tener en cuenta que un número de miembros excesivamente alto puede dificultar su funcionamiento.

El Real Decreto 223/2004 exige que cada CEIC cuente al menos con los siguientes medios e infraestructuras para asegurar el correcto funcionamiento⁶:

- a) Instalaciones específicas que permitan la realización de su trabajo, en condiciones que garanticen la confidencialidad. Deberán disponer de un espacio apropiado para la secretaría del comité, para la realización



- de las reuniones y para el manejo y archivo de documentos. Los comités éticos deben conservar en todos los casos los documentos esenciales relativos a cada ensayo clínico durante al menos tres años tras la finalización de dicho ensayo, o durante un período más largo si así lo disponen otros requisitos aplicables, y deben hacerlos disponibles en el momento que sean solicitados por las autoridades regulatorias.¹⁰
- b) Equipamiento informático con capacidad suficiente para manejar toda la información generada por el comité y disponibilidad de un sistema rápido de transmisión de información.
 - c) Personal administrativo y técnico que permita al comité poder ejercer de manera apropiada sus funciones.

Renovación y acreditación del CEIC

Los miembros que forman parte del CEIC suelen ser elegidos entre los profesionales que se presenten voluntariamente, y suelen ser nombrados por la Dirección del centro donde está ubicado. Para la elección de cada miembro se debe valorar su cualificación personal y profesional para desarrollar su función. La pertenencia a un CEIC es incompatible con cualquier clase de intereses derivados de la fabricación y/o venta de medicamentos y productos sanitarios⁶. Los CEIC suelen estar estructurados en presidente, vicepresidente, secretario y vocales.

Los miembros del CEIC deben renovarse periódicamente, pero estableciendo un sistema que permita nuevas incorporaciones de forma regular, a la vez que se mantiene la experiencia del comité y su funcionamiento de forma ininterrumpida⁶. Por ejemplo, la Comunidad de Madrid indica que la renovación de los miembros en cada periodo de acreditación (cada 3 años), se producirá no en menos de la cuarta parte ni en más de la mitad, para garantizar su continuidad⁹.

Los CEIC son acreditados por la autoridad sanitaria competente en cada Comunidad Autónoma, que determina el ámbito geográfico e institucional de cada comité. Como habitualmente el CEIC está ubicado en un centro sanitario, el ámbito de actuación suele coincidir con la zona de cobertura asistencial (incluyendo atención primaria, atención especializada, ambulatorios y medicina privada), como ocurre en Madrid, donde existe un CEIC para cada área sanitaria. No obstante, en algunas comunidades autónomas existe un sólo CEIC autonómico que evalúa todos los



protocolos que se van a realizar en esa comunidad, como es el caso de Galicia, Baleares, Navarra, Aragón, Cantabria, Asturias o La Rioja. En otras comunidades como Andalucía, País Vasco, Extremadura y Madrid, existen tanto CEIC autonómicos como CEIC locales, y tienen divididas sus atribuciones de diferente forma. A fecha de abril de 2010, en España existen 138 CEIC acreditados, de los cuales 11 son CEIC autonómicos y el resto CEIC locales.¹¹

En algunos países existe un sólo CEIC para todo el ámbito nacional, lo que parece poco viable en España porque se realizan aproximadamente 700 ensayos clínicos anuales. En el otro extremo, hay algún CEIC cuyo ámbito de actuación es sólo la propia institución en la que está ubicado.

En España, la acreditación debe ser renovada periódicamente por la autoridad sanitaria según los procedimientos y plazos que ésta determine. Habitualmente la renovación suele producirse en periodos de unos 3 años y suelen ir precedidas de una inspección para comprobar que dispone de los medios necesarios y funciona correctamente⁹. Tanto la acreditación inicial como sus renovaciones se deben notificar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y al Centro Coordinador de CEIC.

Funciones y responsabilidades del CEIC

En el Real Decreto 223/2004, se establece que los CEIC desempeñan las 3 funciones siguientes⁶:

- a) Evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales de los ensayos clínicos que les sean remitidos.
- b) Evaluar las modificaciones relevantes de los ensayos clínicos autorizados.
- c) Realizar un seguimiento del ensayo, desde su inicio hasta la recepción del informe final.

El CEIC es el encargado de velar por la seguridad y el bienestar de los sujetos que participan en un ensayo clínico para lo que debe emitir un dictamen sobre el protocolo del ensayo, la idoneidad de los investigadores, la adecuación de las instalaciones y los métodos que vayan a utilizarse para obtener el consentimiento informado⁶. En la tabla 2 aparecen los aspectos que los comités éticos deben valorar durante la evaluación de un ensayo clínico para la emisión del dictamen, tal y como vienen recogidos en las directrices de buena práctica clínica y en la legislación española^{2, 6, 8}. En la prác-



tica, para no olvidarse de los aspectos más relevantes a evaluar, es recomendable la utilización de listas-guía que sirven de recordatorio de todos los elementos o apartados que deberían configurar un ensayo clínico modélico. Un ejemplo de lista-guía es el publicado por Sacristán, Soto y Galende en 1993¹² y que, a pesar de los años transcurridos, está plenamente vigente.

A pesar del dictamen único para todo el país, algunos aspectos locales deben ser evaluados para cada uno de los centros implicados en el ensayo clínico, como la idoneidad del investigador y de sus colaboradores, la idoneidad de las instalaciones y el pago a investigadores, colaboradores y sujetos del ensayo, que deben quedar reflejadas en un contrato entre el promotor y el centro.¹³

Tabla 2. Aspectos que debe evaluar el CEIC para la emisión del dictamen.

- a) La pertinencia del ensayo clínico, teniendo en cuenta el conocimiento disponible
- b) La pertinencia de su diseño para obtener conclusiones fundamentadas con el número adecuado de sujetos en relación con el objetivo del estudio
- c) Los criterios de selección y retirada de los sujetos del ensayo, así como la selección equitativa de la muestra
- d) La justificación de los riesgos e inconvenientes previsibles en relación con los beneficios esperables para los sujetos del ensayo, para otros pacientes y para la comunidad, teniendo en cuenta el principio de protección de los sujetos del ensayo
- e) La justificación del grupo control (ya sea placebo o un tratamiento activo)
- f) Las previsiones para el seguimiento del ensayo
- g) La idoneidad del investigador y de sus colaboradores*
- h) La idoneidad de las instalaciones*
- i) La idoneidad de la información escrita para los sujetos del ensayo y el procedimiento de obtención del consentimiento informado, y la justificación de la investigación en personas incapaces de dar su consentimiento informado
- j) El seguro o la garantía financiera previstos para el ensayo
- k) Las cantidades y, en su caso, previsiones de remuneración o compensación para los investigadores y sujetos del ensayo y los aspectos relevantes de cualquier acuerdo entre el promotor y el centro, que han de constar en el contrato*
- l) El plan previsto para el reclutamiento de los sujetos

Extraído del artículo 17 del Real Decreto 223/2004⁶.

** Las cuestiones indicadas en los párrafos g), h) y k) deben ser evaluadas para cada uno de los centros implicados en el ensayo clínico.*

Además de estas funciones relacionadas con la evaluación de los protocolos de ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios, el CEIC también se debe ocupar de la evaluación de todos los proyectos de



investigación en humanos o con muestras humanas, como está contemplado en la Declaración de Helsinki¹, y como le encarga la Ley 14/2007 de Investigación biomédica hasta que se creen los CEI⁸. Entre estos estudios se incluyen ensayos clínicos con productos alimenticios o procedimientos quirúrgicos, estudios postautorización observacionales, estudios epidemiológicos en los que no están implicados fármacos, y otros tipos de estudios de investigación como los estudios farmacoeconómicos o farmacogenéticos o proyectos de investigación con muestras humanas. Por lo tanto, en el CEIC se evalúan tres tipos de estudios: ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios regulados por el Real Decreto 223/2004⁶, estudios post-autorización de tipo observacional regulados por la orden Orden SAS/3470/2009¹⁴, y otros proyectos de investigación en seres humanos o con muestras humanas regulados por la Ley 14/2007⁸.

Para el desempeño adecuado de sus funciones, resulta indispensable la independencia de los CEIC, y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica en su forma de actuar. Solamente los miembros del CEIC que sean independientes del investigador y del patrocinador del estudio podrán votar u opinar sobre el estudio. Habitualmente, las personas más motivadas por la investigación en un centro forman parte del CEIC y a la vez son investigadores de los ensayos clínicos que este CEIC tiene que evaluar. En este caso, es importante tener en cuenta que el investigador principal o los colaboradores de un ensayo clínico no podrán participar en la evaluación, ni en el dictamen de su propio protocolo, aun cuando sean miembros del comité⁶, por lo que deberán ausentarse durante la evaluación del mismo.

Cuando el CEIC no reúna los conocimientos y experiencia necesarios para evaluar un determinado ensayo clínico debe buscar el asesoramiento de alguna persona experta no perteneciente al comité, que respetará el principio de confidencialidad. Por ejemplo, cuando el comité evalúe protocolos de investigación clínica con procedimientos quirúrgicos, técnicas diagnósticas o productos sanitarios, contará con el asesoramiento de al menos una persona experta en el procedimiento o tecnología que se vaya a evaluar, o cuando el comité evalúe ensayos clínicos que se refieran a menores o a sujetos incapaces, contará con el asesoramiento de al menos una persona con experiencia en el tratamiento de la población que se incluya en el ensayo.⁶

El CEIC se debe reunir con cierta frecuencia y regularidad (al menos una vez al mes) para evitar retrasos innecesarios en la toma de decisiones. La rapidez en la evaluación de los protocolos de investigación clínica



puede ser crucial, sobre todo en ensayos clínicos multicéntricos internacionales. La necesidad que tienen las compañías farmacéuticas de completar rápidamente el desarrollo de nuevas moléculas les obliga de forma creciente a transferir a otro país la participación de los centros de aquel cuyo proceso de aprobación de los protocolos sea más lento que el del resto. Para que España siga siendo considerado como un país donde merece la pena invertir en el desarrollo de nuevos fármacos, es indispensable que el proceso de revisión ético-científica y administrativa sea lo más rápido posible. Por lo tanto, los CEIC deben trabajar eficientemente de forma que faciliten la realización de investigación de calidad y debemos tener en cuenta que los retrasos injustificados en la evaluación del protocolo se pueden considerar faltos de ética.¹⁵

Los CEIC también deberían involucrarse en la educación y el entrenamiento de los investigadores clínicos y en el establecimiento de unos estándares éticos de la propia institución, lo que ayudaría a mejorar el rendimiento científico de ésta.

Funcionamiento actual de los CEIC en España

Las normas generales de funcionamiento de un CEIC están recogidas en el Real Decreto 223/2004⁶ y en las aclaraciones sobre la aplicación de la normativa que ha hecho pública la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.¹³

El CEIC debe establecer, documentar por escrito y seguir unos Procedimientos Normalizados de Trabajo que como mínimo se referirán a⁶:

- a) La composición y requisitos que deben cumplir sus miembros.
- b) La periodicidad de las reuniones, que al menos deberá ser mensual.
- c) El procedimiento para convocar a sus miembros.
- d) Los aspectos administrativos, incluyendo la documentación que debe presentarse.
- e) Los casos en que se pueda realizar una revisión rápida de la documentación correspondiente a un ensayo clínico y el procedimiento que debe seguirse en estos casos.
- f) La evaluación inicial de los protocolos y el sistema de seguimiento de los ensayos.
- g) Los mecanismos de toma de decisiones.
- h) La preparación y aprobación de las actas de las reuniones. Cada reu-



nión del comité quedará recogida en el acta correspondiente, en la que se detallarán como mínimo los miembros asistentes, que para cada estudio evaluado se han ponderado los aspectos contemplados en el Real Decreto 223/2004 y la decisión adoptada sobre cada ensayo.

- i) El archivo y conservación de la documentación del comité y de la relacionada con los ensayos clínicos evaluados.

Los Procedimientos Normalizados de Trabajo deben ser de conocimiento público para que los promotores puedan saber con facilidad cómo actuar y a quien dirigirse. Las normas de buena práctica clínica amplían más los contenidos de estos procedimientos (tabla 3)². De acuerdo a las

Tabla 3. Aspectos que deben incluir los Procedimientos Normalizados de Trabajo del CEIC.

- Determinación de su composición (nombres y formación o competencia de los miembros) y la autoridad bajo la cual está establecido
- Programación, notificación a los miembros y realización de las reuniones
- Realización de la revisión inicial y del seguimiento de los estudios
- Determinación de la frecuencia de la revisión de seguimiento de los estudios
- Proporcionar, de acuerdo a los requisitos regulatorios aplicables, una revisión y aprobación/opinión favorable rápida de pequeños cambios en los estudios que están en marcha y que cuenten con la aprobación/opinión favorable del comité ético
- Especificación de que ningún sujeto debe ser incluido en un estudio antes de que el comité ético emita la aprobación/opinión favorable por escrito del estudio
- Especificación de que no se debe realizar ninguna desviación o cambios al protocolo sin previa autorización/opinión favorable escrita del comité ético, excepto cuando sea necesario para evitar riesgos inmediatos a los sujetos o cuando los cambios sólo afecten a aspectos logísticos o administrativos del estudio (por ejemplo, cambio de monitores o números telefónicos)
- Especificación de que el investigador debe informar de inmediato al comité ético de lo siguiente:
 - a) Desviaciones o cambios del protocolo para evitar riesgos inmediatos a los sujetos del estudio
 - b) Cambios que incrementan el riesgo para los sujetos y/o que afectan significativamente al desarrollo del estudio
 - c) Todas las reacciones adversas medicamentosas que sean graves e inesperadas
 - d) Nueva información que pueda afectar negativamente a la seguridad de los sujetos o al desarrollo del estudio
- Asegurar que el comité ético notificará rápidamente por escrito al investigador/institución lo relativo a:
 - a) Sus decisiones/opiniones relacionadas con el estudio
 - b) Los motivos de sus decisiones/opiniones
 - c) Procedimientos para apelar sus decisiones/opiniones

De acuerdo a las normas de Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización².



normas de buena práctica clínica, el promotor debe conservar una lista de los miembros del comité ético y de su formación y competencia, pero no es necesario que se indique qué miembros estaban presentes en las reuniones en las que se evaluó un protocolo, aunque esta información sí que debe constar en las actas del CEIC.

Ni el CEIC ni ninguno de sus miembros podrán percibir directa ni indirectamente remuneración alguna por parte del promotor del ensayo⁶. No obstante, casi todos los CEIC en España cobran unas tasas por la evaluación de protocolos. La justificación es que estas tasas no se pagan al CEIC sino a la institución donde están ubicados y contribuyen a mejorar la dotación de recursos de las secretarías de los CEIC, así como a financiar actividades de formación de sus miembros.¹⁵

Dictamen del CEIC

Para el inicio del procedimiento de evaluación, el promotor debe solicitar por escrito el dictamen del CEIC, enviando una serie de documentación que debería ser similar en todos los CEIC de nuestro país, de acuerdo a la normativa vigente (tabla 4)^{6, 13}. No obstante, algunos CEIC pueden solicitar otros documentos diferentes que afectan a aspectos locales.

Para la evaluación de un protocolo se deben revisar todos los aspectos comentados en la sección anterior (ver tabla 2) y para que las decisiones sean válidas es necesario que exista un quórum suficiente, que debe quedar reflejado en los Procedimientos Normalizados de Trabajo del CEIC; habitualmente se suele considerar quórum suficiente la asistencia de al menos la mitad más uno de los miembros que forman el CEIC, pero las normas de buena práctica clínica permiten establecer un quórum diferente para algunas decisiones a tomar, como la revisión abreviada de cambios menores. Así, se puede nombrar un subcomité ejecutivo cuyas funciones y composición queden recogidas en los Procedimientos Normalizados de Trabajo, y cuyas decisiones no tengan que ser ratificadas por el CEIC al completo.¹⁵

El principal cambio introducido por el Real Decreto 223/2004 consiste en la instauración del dictamen único para toda España en los ensayos clínicos multicéntricos con medicamentos, a diferencia de lo que ocurría hasta entonces, que un protocolo debía ser aprobado por los CEIC de todos y cada uno de los centros participantes^{9, 16}. El promotor elige un



CEIC de referencia que se encarga de establecer el dictamen final después de tener en cuenta la opinión de todos los CEIC implicados. Para organizar este sistema se ha creado una base de datos en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (conocida como Sistema

Tabla 4. Documentación a presentar en España.

- a) Carta de acompañamiento, que identificará el ensayo clínico mediante el código de protocolo del promotor, el título y el nº EudraCT e irá firmada por el solicitante. En el caso de ensayos clínicos multicéntricos se especificarán todos los centros españoles donde se propone la realización del ensayo, especificando los CEIC implicados y cual será el CEIC de referencia. Cuando el diseño del ensayo haya tenido en cuenta un asesoramiento científico emitido por la AEMPS, por la EMEA o la agencia responsable de la autorización de los medicamentos en cualquier otro país, se hará constar este hecho, identificando el lugar en el que se incluye dicho documento en la documentación aportada. Se incluirá cualquier otra información que se considere relevante
- b) Formulario de solicitud firmado por el solicitante (modelo de formulario europeo)
- c) Protocolo
- d) Manual del investigador
- e) Los documentos referentes al consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para el sujeto de ensayo, que deberá estar identificada con una fecha o número de versión
- f) Los documentos sobre la idoneidad del investigador y sus colaboradores
- g) Los documentos sobre la idoneidad de las instalaciones
- h) Las cantidades y el modo en que los investigadores y sujetos puedan ser, en su caso, remunerados o indemnizados por su participación en el ensayo clínico, así como los elementos pertinentes de todo contrato previsto entre el promotor y el centro
- i) Una copia de la póliza del seguro o del justificante de la garantía financiera del ensayo clínico o un certificado de ésta, cuando proceda
- j) Documento firmado de asunción de responsabilidad en caso de daños producidos como consecuencia del ensayo (se presentará en los casos previstos en el artículo 8.3 del Real Decreto 223/2004 de ausencia de seguro o de seguro con cobertura parcial)
- k) Los procedimientos y material utilizado para el reclutamiento de los sujetos del ensayo
- l) El compromiso de los investigadores que está previsto que participen en el ensayo
- m) Copia de los asesoramientos científicos emitidos por alguna Agencia de Medicamentos (cuando existan)

NOTA: El cuaderno de recogida de datos no forma parte de la documentación del ensayo que debe presentarse al CEIC. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que con el fin de respetar la Ley de Protección de Datos, la identificación del sujeto en este documento debe ser mediante un código que no permita su identificación directa

Con la solicitud de autorización de ensayo clínico con medicamentos dirigida al CEIC¹³.

En el caso de ensayos multicéntricos la documentación completa del ensayo se presentará a todos los CEIC implicados en los plazos establecidos, pero cada uno de ellos sólo recibirá la documentación específica de su centro.



Informático de Conexión de los CEIC o SIC-CEIC) a la que todos los CEIC se conectan a través de Internet para introducir sus comentarios. Existe una nueva versión (SICCEIC v2) en la que el promotor puede cargar directamente toda la documentación que tiene que presentar a los CEIC pero todavía no está en pleno funcionamiento por algunos problemas de compatibilidad informática.

El Real Decreto 223/2004 establece los plazos máximos para que el CEIC comunique el dictamen motivado al promotor y a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, que es de 60 días (35 días para las modificaciones), pero se amplía a 90 días en el caso de ensayos clínicos que se refieran a medicamentos de terapia génica, de terapia celular somática o que contengan organismos modificados genéticamente, y se puede prorrogar por otros 90 días cuando se recabe dictamen de un comité de expertos. Durante este tiempo solamente se puede solicitar una vez información complementaria al promotor y en tal caso se suspende el cómputo del plazo de evaluación hasta que se recibe la información solicitada. No existe ninguna limitación de plazo para la emisión del dictamen motivado para los ensayos clínicos que se refieran a terapia celular xenogénica.⁶

En el caso de los estudios multicéntricos con medicamentos, para que todos los CEIC funcionen de forma coordinada, se han establecido una serie de pasos que se esquematizan en la tabla 5. El promotor presenta los protocolos simultáneamente a todos los CEIC los días laborables del 1 al 5 de cada mes. Después de 10 días para validar la documentación y reclamar los documentos que falten, el CEIC de referencia decide si acepta la evaluación, lo da de alta en SIC-CEIC y empiezan a contar los plazos a partir del día 16 del mes.¹³

Los CEIC locales tienen de plazo hasta el día 3 del mes siguiente para introducir sus comentarios en la base de datos SIC-CEIC. El CEIC local debe opinar sobre los aspectos locales del ensayo (opiniones vinculantes), pero también puede opinar sobre cualquier otro aspecto del ensayo que considere relevante, aunque estas opiniones no son vinculantes para el CEIC de referencia.

Antes del día 15 del mes siguiente, el CEIC de referencia establece un dictamen que en una primera evaluación puede ser favorable, desfavorable o solicitud de aclaraciones, siendo en la mayor parte de los casos solicitud de aclaraciones. El CEIC de referencia debe tener en cuenta los



informes de los demás CEIC implicados para la emisión del dictamen único, valorando las discrepancias que puedan existir entre las opiniones de los CEIC sobre cualquier aspecto del ensayo, pero sólo vincularán al CEIC de referencia respecto a los aspectos locales. Se da un plazo al promotor de 5 días para contestar, del 16 al 20 de ese mes, pero si no tiene tiempo suficiente el promotor podría contestar esos mismos días del mes siguiente.

La respuesta a las aclaraciones debe ser enviada a todos los CEIC implicados, que tienen de plazo para evaluarlas hasta el día 3 del mes siguiente. Finalmente, el CEIC de referencia establece el dictamen final antes del día 15 de ese mes, que en este momento ya sólo puede ser favorable o desfavorable.¹³

Tabla 5. Pasos para el establecimiento del dictamen único en España.

Mes	Día	Actividad
Mayo	1 a 5	Presentación de documentación a todos los CEIC
	5 a 15	Validación de la documentación
	16	Inicio del plazo de evaluación, el CEIC de referencia da de alta el estudio en SIC-CEIC
Junio	Hasta el 3	Límite para que los CEIC implicados introduzcan sus comentarios en SIC-CEIC
	Antes del 15	Dictamen del CEIC de referencia, que puede ser favorable, solicitud de aclaraciones o desfavorable
	16 a 20	Plazo para que el promotor responda a las aclaraciones solicitadas (enviar respuesta a todos los CEIC implicados, si no da tiempo en ese mes se puede hacer en el mes siguiente)
Julio	Hasta el 3	Límite para que los CEIC implicados introduzcan en SIC-CEIC su opinión sobre la respuesta a las aclaraciones
	Antes del 15	Dictamen final del CEIC de referencia, que puede ser favorable o desfavorable

De acuerdo a las aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano¹³. Se pone el ejemplo de los plazos que se aplicarían a un protocolo que se presenta a primeros del mes de mayo.

La aplicación de la nueva normativa ha producido un cambio radical en la forma de trabajar de los CEIC; porque antes cada CEIC funcionaba de manera autónoma (evaluaba sus protocolos, daba sus opiniones al promotor y tomaba una decisión de acuerdo a las respuestas del promotor), y ahora tiene que coordinarse con los otros CEIC, y debe asumir las decisiones que ha tomado el CEIC de referencia.¹⁶



Este sistema de funcionamiento coordinado de todos los CEIC ha aumentado de forma importante el trabajo del CEIC y el número de reuniones. Sin embargo, este aumento de trabajo no se ha traducido en una mayor rapidez de aprobación de los protocolos como pretendía la directiva europea⁷. Como el CEIC de referencia debe dejar tiempo suficiente para que todos los CEIC implicados puedan hacer sus comentarios, el plazo hasta el dictamen final suele ser muy próximo a los 60 días (75 días si contamos los 15 días del periodo de validación), a diferencia de lo que ocurría previamente, que en los CEIC que funcionaban con agilidad era de alrededor de 30 días, similar a lo estipulado en otros países europeos.¹⁶⁻¹⁷

El principal problema para el CEIC de referencia consiste en tomar una decisión de acuerdo a las opiniones de los diferentes CEIC implicados. Cada CEIC está plenamente capacitado para tomar la decisión por sí mismo (dictamen único), pero cuando intenta establecer ese dictamen único suele haber algún CEIC que se queja porque no se ha considerado su opinión al pie de la letra, o que dice que no se apruebe para su centro porque no está de acuerdo con algún aspecto metodológico general que no debería ser vinculante. Entonces, lo que se está haciendo no es un dictamen único, sino un dictamen común¹⁶. No obstante, debemos destacar que, afortunadamente, a la hora de tomar la decisión final de aprobación o denegación, suele existir una gran homogeneidad entre los CEIC implicados; en lo que existen diferencias importantes es en las aclaraciones que se quieren solicitar al promotor.^{17, 18}

Esta evaluación por un elevado número de CEIC no ha supuesto un mayor rigor metodológico o ético, ya que el número de protocolos denegados está estabilizado alrededor de 1-6% desde hace años en nuestro país y en otros países de nuestro entorno.¹⁷

Podemos concluir que la nueva legislación española para la evaluación de ensayos clínicos con medicamentos establece el dictamen por un solo CEIC para todo el país en los ensayos clínicos multicéntricos con medicamentos. Los plazos fijados actualmente para este procedimiento hacen que sea imposible cumplir el objetivo de emitir el dictamen final antes de 60 días. De esta forma, España puede dejar de ser un país competitivo y perder investigación clínica que se desplazará a otros países europeos con unos plazos más cortos.

Para solucionar este problema proponemos dos posibilidades¹⁶. En primer lugar, sin apenas modificar el sistema actual, se pueden acortar los



plazos si la respuesta a las aclaraciones solicitadas sólo es evaluada por el CEIC de referencia. Al no tener que esperar los comentarios de los CEIC implicados el plazo se puede acortar 15 a 30 días. La segunda opción es que el CEIC de referencia actúe como el único CEIC evaluador de los aspectos metodológicos, éticos y legales, y emita un dictamen único, que si es positivo, supondría que el ensayo clínico se puede hacer en España. Posteriormente, cada CEIC local decidiría si el estudio se puede hacer o no en su centro, evaluando solo los aspectos locales y sin tener que volver a pedir aclaraciones puesto que el estudio ya está aprobado. Dado que existe una gran homogeneidad entre los CEIC en las decisiones finales adoptadas¹⁸, no debería existir ningún problema para que un CEIC aceptase las decisiones tomadas por cualquier otro CEIC que esté correctamente acreditado.

Conclusiones

El CEIC es un organismo independiente, constituido por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, que se encarga de evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales, y el balance beneficio-riesgo de todos los protocolos de ensayos clínicos que se pretenden realizar dentro de un hospital o área determinada. Ningún ensayo clínico puede ser realizado sin el informe previo de un CEIC. El CEIC también debe realizar un seguimiento del ensayo, desde su inicio hasta la recepción del informe final. Además, se debe ocupar de la evaluación de todos los proyectos de investigación que se vayan a realizar en humanos o con muestras humanas. Por lo tanto, el CEIC constituye una herramienta fundamental para asegurar el control de la correcta realización de la investigación clínica y la protección de los sujetos participantes en dicha investigación.

Desde su implantación, los CEIC han actuado como catalizadores de un cambio positivo en la investigación clínica, contribuyendo a la educación y entrenamiento de los investigadores clínicos en los aspectos metodológicos y normativos del ensayo clínico y al establecimiento de estándares éticos en nuestros hospitales.

La evolución de la investigación clínica, con la aparición de nuevas estrategias terapéuticas (terapia génica, terapia celular, farmacogenética), plantea constantes y crecientes desafíos de los CEIC. De aquí la necesidad de una adecuada formación continuada de sus miembros. Estos nuevos



desafíos se añaden a los problemas que arrastran los CEIC desde hace tiempo como la sobrecarga de trabajo, la escasez de recursos, la falta de uniformidad de procedimientos y la dificultad para realizar el seguimiento de los ensayos clínicos adecuadamente.

En definitiva, los CEIC desempeñan un papel de máxima relevancia y responsabilidad. Por lo tanto, no hay que olvidar que del buen y ágil funcionamiento de los CEIC sólo se pueden derivar beneficios para los enfermos, los investigadores y la sociedad.

Referencias bibliográficas:

1. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008.
2. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. ICH tripartite guideline. ICH Topic E6 Guideline for Good Clinical Practice. Ginebra. ICH Secretariat, 1996.
3. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE de 22 de diciembre de 1990; nº 306: 38228-46.
4. Real Decreto 561/1993, de 16 de Abril, por el que se establecen los Requisitos para la Realización de Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE, 13 de mayo de 1993; nº 114: 14346-64.
5. Ley 25/1990, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios. BOE de 27 de julio de 2006; nº 178: 28122-65.
6. Real Decreto 223/2004, de 6 de Febrero, por el que se regulan los Ensayos Clínicos con Medicamentos. BOE de 7 de Febrero de 2004; 33: 5429-43.
7. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001 (LCEur 2001, 1529), relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. D.O.C.E., 1 de mayo de 2001; L121: 34-44.
8. Ley 14/2007 de 3 de julio, de Investigación Biomédica. BOE de 4 de julio de 2007; nº 159: 28826-48.
9. Decreto 39/1994, de 28 de Abril, de Consejo de Gobierno, por el que se regulan las competencias de la Comunidad de Madrid en materia de ensayos clínicos con medicamentos. B.O.C.M., 16 de mayo de 1994; nº114: 4-11.
10. Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano. BOE de 13 de febrero de 2007; nº 38: 6295-300.
11. Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica. [Consultado el 25-4-10]. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/ceic/home.htm>



12. Sacristán JA, Soto J, Galende I. Evaluación crítica de ensayos clínicos. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 780-7.
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos a partir del 1 de mayo de 2004 (versión núm.6, de mayo 2008). [Consultado el 25-4-10]. Disponible en: <http://www.aemps.es/actividad/invClinica/ensayosClinicos.htm>
14. Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. *BOE* de 25 de diciembre de 2009; nº 310: 109761-75.
15. Avendaño C. Casas A. Dal-Ré R. Gomis R. Gracia D. Moreno A. de los Reyes M. Grupo de Estudio del Dictamen Unico en Ensayos Multicentricos (GEDUEM). Comités éticos de investigación clínica y dictamen único de los ensayos clínicos multicéntricos. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 180-8.
16. Abad Santos F. Real Decreto 223/2004: ¿Es posible hacer investigación clínica en España? Punto de vista de un CEIC. *Investig Clin Farm* 2005; 2: 210-5.
17. Dal-Ré R. El dictamen único en los ensayos clínicos multicéntricos: la nueva normativa española en el entorno europeo. *Med Clin (Barc)* 2005; 124: 263-5.
18. Dal-Ré R, Pedromingo A, Morejón E, Luque I. Ensayos clínicos multicéntricos: grado de homogeneidad en la revisión ético-científica realizada por los comités éticos de investigación clínica. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 335-40.

Capítulo 6 Buenas prácticas clínicas

Eva Negro Vega

Especialista en Farmacia Hospitalaria.

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Getafe. Madrid.

Esquema del capítulo

- Introducción
- Principios y directrices de buena práctica clínica
- Responsabilidades del CEIC
- Responsabilidades del Promotor
- Responsabilidades del investigador
- Responsabilidades del servicio de farmacia
- Directrices sobre la documentación
- Referencias bibliográficas



Introducción

El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. La investigación en el campo de la terapéutica con medicamentos comparte con la realizada en otras áreas de conocimiento el afán de avanzar en el saber con la particularidad de ser aplicada. Esto confiere rasgos propios a la investigación: tiene una finalidad concreta, necesita respuestas que puedan ser aplicadas de inmediato y se lleva a cabo sobre seres humanos con voluntad y capacidad de decisión propias. En investigación biomédica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en el estudio debe tener siempre primacía sobre los demás intereses. Por lo tanto la dimensión ética de la realización del ensayo se convierte en uno de los principales aspectos en el desarrollo de la investigación. De hecho, está admitido universalmente que resultaría inválida cualquier investigación biomédica en el hombre (con o sin medicamentos), por científicos que fueran sus planteamientos, diseño y objetivos, si no se cumplieran rigurosamente los postulados éticos vigentes.

La guía de Buena Práctica Clínica (BPC), término acuñado en Estados Unidos (Good Clinical Practice) incluye los principios éticos y derechos conseguidos a lo largo de la historia: Código Nuremberg, Informe Belmont, Declaración de Helsinki. Es una norma internacional de calidad ética y científica que define un conjunto de procedimientos para llevar a cabo los ensayos clínicos bajo los más estrictos principios éticos y garantizar la credibilidad de los resultados. Su cumplimiento es una garantía pública de la protección de los derechos, seguridad, integridad y confidencialidad de los pacientes que participan en la investigación, así como de que los datos obtenidos poseen la veracidad científica para ser aceptados por las autoridades reguladoras tanto nacionales como internacionales. Las BPC protegen a los sujetos que participan en un ensayo clínico (EECC), a los futuros sujetos que participarán en un ensayo y también a todas las personas que son tratadas con medicamentos cuya autorización se fundamenta en los resultados obtenidos en los estudios.

En 1995 la OMS elaboró la guía de Buenas Prácticas Clínicas para investigaciones de productos farmacéuticos cuyo propósito es contar con estándares aplicables a nivel mundial para la realización de investigaciones biomédicas en humanos. La guía, elaborada por la Conferencia Internacional de Armonización (Internacional Conference on Harmonisation, ICH) se



basó en reglamentaciones promulgadas por países en desarrollo y su objetivo es proporcionar una norma única para la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos.

Este documento de consenso fue aprobado por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (actual Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMEA) y publicado en julio de 1996, CPMP/ICH/135/95. Se estableció enero de 1997 como fecha de entrada en funcionamiento.

La Directiva 2001/20/CE del parlamento Europeo y del Consejo, establece las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de las buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano. Esta directiva se incorporó al ordenamiento jurídico español mediante el RD 223/2004, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. De acuerdo con el art.34 de esta norma todos los ensayos clínicos con medicamentos que se realicen en España deben llevarse a cabo de acuerdo con las normas de BPC.

La guía BPC ha sufrido modificaciones a lo largo del tiempo y en la actualidad la Orden SCO/256/2007 (con una modificación puntual posterior, en 2008, del artículo 10 relativa a las competencias en materia de inspección de BPC) recoge los principios y las directrices de BPC en los ensayos clínicos con medicamentos en investigación de uso humano, los requisitos para autorizar la fabricación o importación de estos medicamentos, las directrices detalladas sobre la documentación relativa a dichos ensayos, así como su archivo, y la cualificación de los inspectores y los procedimientos de inspección.

En el desarrollo de este capítulo se van a exponer de forma resumida: los principios de BPC, las obligaciones de los agentes que intervienen en la realización de EECC: Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), promotor, investigador y servicio de farmacia y las directrices sobre la documentación de los ensayos, con un enfoque práctico que permita la consulta rápida para cualquiera de los implicados en un ensayo.

Principios y directrices de buena práctica clínica

En primer lugar es importante recordar a promotores, investigadores y miembros de los CEIC que las normas de BPC son de obligado cumplimiento en la realización de un ensayo clínico y su incumplimiento está



recogido como infracción en el artículo 101 de la Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

En el desarrollo de un ensayo clínico con medicamentos de uso humano se deben seguir los siguientes principios:

- Los ensayos clínicos, en todos sus aspectos, deberán tener una sólida base científica y deberán regirse por principios éticos.
- Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo prevalecerán por encima de los intereses de la ciencia y de la sociedad. Deberán considerarse los riesgos e inconvenientes previsibles en relación con el beneficio esperado, tanto individual del sujeto del ensayo como de la sociedad.
- Los ensayos clínicos deberán realizarse de acuerdo con la Declaración de Helsinki, aprobada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial.
- El ensayo se deberá realizar de acuerdo a un protocolo que previamente ha recibido un dictamen favorable de un CEIC.
- Se deberá obtener el consentimiento informado de cada sujeto antes de su participación en el ensayo y proteger la confidencialidad de los registros que pudieran identificarle.
- Deberán adoptarse los procedimientos necesarios que aseguren la calidad de cada uno de los aspectos del ensayo clínico.
- La información disponible sobre un medicamento en investigación, tanto clínica como no clínica, deberá ser adecuada para avalar el ensayo clínico propuesto.
- Los medicamentos en investigación deberán fabricarse, manejarse y almacenarse de acuerdo con las Normas de Correcta Fabricación (NCF).
- Cada persona que participe en la realización de un ensayo estará capacitada por su titulación, formación y experiencia para ejecutar sus tareas.
- El protocolo deberá establecer los criterios de inclusión, exclusión y retirada de los sujetos que participen en un ensayo, el plan de monitorización y el plan de publicación.
- El investigador y el promotor podrán ser la misma persona.
- El investigador y el promotor tendrán en cuenta todas las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea relativas al inicio, realización y finalización del ensayo clínico publicadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).



Responsabilidades del CEIC

El Comité Ético de Investigación Clínica como ya se ha explicado en el capítulo correspondiente es el encargado de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participan en un ensayo y de ofrecer garantía pública al respecto, mediante un dictamen sobre el protocolo del ensayo, la idoneidad de los investigadores y la adecuación de las instalaciones, así como los métodos y los documentos que vayan a utilizarse para informar a los sujetos del ensayo con el fin de obtener su consentimiento informado.

Las BPC establecen como responsabilidades propias del CEIC:

- Adoptar los procedimientos normalizados de trabajo necesarios para realizar sus funciones.
 - Salvaguardar los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo, especialmente aquellos que se consideren vulnerables.
 - Considerar la idoneidad del investigador.
 - Realizar el seguimiento de los ensayos en marcha al menos con periodicidad anual.
 - Revisar la compensación, cantidad y forma, a los sujetos participantes con el fin de asegurar que no se coacciona su participación, así como asegurarse de que los individuos están informados al respecto.
 - Conservar los documentos esenciales de cada ensayo durante al menos tres años tras la finalización del mismo o el plazo que las autoridades competentes estimen necesario. Se deberán archivar agrupados por protocolos y garantizarse la confidencialidad de la información.
- Documentación mínima para cada ensayo:
- El protocolo, las modificaciones y toda la documentación presentada por el promotor o su representante legal.
 - Los dictámenes o informes emitidos por el CEIC (el de Referencia si el ensayo clínico es multicéntrico), especificando la versión de los documentos revisados.
 - Copia de la correspondencia con el investigador y/o el promotor o su representante.
 - La documentación relativa a las actividades de seguimiento del ensayo clínico.
 - El informe anual sobre la marcha del ensayo clínico.
 - Copia de cualquier correspondencia con la Agencia Española de



- Medicamentos y Productos Sanitarios y/o con las autoridades competentes de la Comunidad Autónoma donde este localizado el comité.
- Copia de las notificaciones y correspondencia relevantes con los comités implicados y/o el comité de referencia, de un ensayo multicéntrico.
 - Las sospechas de reacciones adversas recibidas y los informes de seguridad presentados por el promotor.
 - Notificación de la finalización del ensayo clínico, ya sea prematura o programada.
 - Resumen del informe final del ensayo clínico presentado por el promotor.
 - Cualquier otra documentación relevante.
- Mantener un archivo de la documentación relacionada con su funcionamiento y actividad.
 - Resoluciones de acreditación y de posteriores modificaciones.
 - Currículum vitae de los miembros actuales o que hayan pertenecido al Comité.
 - Convocatoria y actas de las reuniones del Comité.
 - Procedimientos normalizados de trabajo del Comité, versión actual y archivo histórico.

Responsabilidades del promotor

Las normas de BPC establecen las obligaciones del promotor relativas a control y garantía de calidad, diseño del ensayo, preparación de la documentación, solicitudes administrativas, selección del investigador, indemnización a los sujetos participantes, financiación, información, fabricación, codificación y suministro de los medicamentos en investigación, información de seguridad, monitorización, auditorias y finalización del ensayo.

El promotor de un ensayo clínico podrá delegar la totalidad o una parte de sus funciones en un particular, empresa, institución u organismo (CRO: organizaciones de investigación por contrato). Las obligaciones del promotor establecidas que se hayan delegado serán de aplicación al particular, empresa, institución u organismo contratado. No obstante, en estos casos, el promotor seguirá siendo el responsable de garantizar que la realización del ensayo clínico y los datos finales generados en dicho



estudio se ajustan a lo dispuesto en la legislación vigente (Real Decreto 223/2004 y Orden SCO/256/2007). Cualquier transferencia de funciones del promotor en relación con un ensayo clínico debe quedar específicamente documentada.

Las principales obligaciones del promotor son:

- Obtener el dictamen favorable del CEIC y la autorización para la realización del ensayo.
- Poner en marcha un sistema de control y garantía de calidad para asegurar que los ensayos realizados y los datos obtenidos se ajustan al protocolo y la normativa vigente. En casos de incumplimiento el promotor deberá finalizar la participación de los investigadores/centros y comunicarlo a las autoridades competentes.
- Garantizar el acceso a centros, datos e informes necesarios para la monitorización, auditoría e inspección.
- Documentar la transferencia de responsabilidades a CRO.
- Diseñar el protocolo, el cuaderno de recogida de datos, el plan de análisis y los informes intermedios y finales del estudio.
- Seleccionar a los investigadores y centros donde se va a realizar el ensayo.
- Obtener el compromiso del investigador sobre el cumplimiento de las BPC, del protocolo y los procedimientos de registro, notificación y archivo de datos.
- Contratar un seguro para cubrir posibles indemnizaciones por daños derivados del de ensayo.
- Suministrar los medicamentos en investigación, la información sobre las condiciones de almacenamiento, el procedimiento de reconstitución, la forma de administración, etc. Los medicamentos deberán cumplir las NCF y el laboratorio fabricante contar con la autorización previa otorgada por la AEMPS.
- Evaluar la seguridad del medicamento en investigación y notificar las sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) graves e inesperadas a todos los investigadores y CEIC implicados.
- Monitorizar la realización del ensayo, verificar y validar los datos.
- Conservar los documentos esenciales (ver apartado 7 de este capítulo) al menos 5 años tras la finalización del ensayo.
- Notificar la interrupción del ensayo a investigadores, CEIC y autoridades competentes.



Responsabilidades del investigador

El investigador, como persona responsable de la realización del ensayo clínico, deberá justificar su cualificación mediante un curriculum vitae actualizado, cumplir los requisitos especificados en la legislación de aplicación y conocer y cumplir las BPC. Asimismo, el investigador o un colaborador, será el responsable de las decisiones médicas relacionadas con el ensayo.

Las BPC establecen como obligaciones del investigador:

- Cumplir el protocolo que debe estar firmado por promotor e investigador. Si realiza modificaciones deben ser comunicadas al promotor y autorizadas por el CEIC y los organismos competentes. Si delega parte de las funciones deberán constar por escrito.
- Garantizar la capacidad de reclutamiento, disponer de los recursos humanos y materiales necesarios para la realización del ensayo y garantizar la información necesaria y actualizada permanentemente sobre el ensayo a los implicados, así como sus tareas y obligaciones.
- Obtener el consentimiento informado (CI) de todos los sujetos participantes en el estudio y mantenerlos informados sobre cualquier novedad que pueda condicionar su continuación en el ensayo. La modificación del documento de CI o de la hoja de información al paciente deberá ser presentada para su aprobación al CEIC.
- Informar a los sujetos del ensayo de la finalización anticipada o suspensión del ensayo. Además informar a la institución, al promotor y al CEIC.
- Informar al promotor de todos los acontecimientos adversos graves. Notificar las RAM graves e inesperadas al CEIC y a las autoridades competentes.
- Garantizar la exactitud, integridad, legibilidad y puntualidad en la presentación de datos al promotor.
- Cumplimentar el Cuaderno de Recogida de Datos, CRD, de forma veraz y consistente con los datos fuente. Las modificaciones o correcciones del CRD serán fechadas y firmadas y no deberán ocultar el dato original.
- Elaborar el informe final sobre los resultados del estudio.
- Conservar los documentos esenciales (ver apartado 7 de este capítulo) y ponerlos a disposición del monitor, auditor, CEIC o inspector.



Responsabilidades del servicio de farmacia

La responsabilidad de la contabilidad de los medicamentos en investigación reside en el investigador o la institución donde se realiza el ensayo, que podrá delegar esta función. De acuerdo al artículo 2.6 de la Ley 29/2006 la custodia, conservación y dispensación de los medicamentos corresponderá exclusivamente a los Servicios de Farmacia de los Hospitales o de las estructuras de Atención Primaria.

Con respecto a los medicamentos en investigación se deberá:

- Mantener un registro del envío, el inventario, las dispensaciones y devoluciones de los medicamentos.
- Almacenarlos de acuerdo a las especificaciones del promotor.
- Solicitar autorización de fabricación a la AEMPS para la preparación del medicamento en investigación en ensayos clínicos cuyo promotor sea un investigador o grupo de investigadores. Esta autorización no será necesaria para operaciones de acondicionamiento final o enmascaramiento en ensayos ciegos.

Directrices sobre la documentación

Toda la información sobre el ensayo clínico deberá registrarse, tratarse y conservarse de forma que pueda ser comunicada, evaluada y verificada de manera precisa, protegiendo al mismo tiempo el carácter confidencial de los registros de los sujetos del ensayo.

Protocolo

El protocolo es el documento donde se describen los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de un ensayo. Habitualmente proporciona también los antecedentes y la justificación del ensayo, aunque ambos pueden ser incluidos en otros documentos a los que haga referencia el protocolo. En toda la guía de BPC de la ICH, el término protocolo se refiere tanto al protocolo original como a las sucesivas modificaciones del mismo.

Consideraciones de la guía BPC respecto al protocolo:

- El protocolo deberá establecer los criterios de inclusión, exclusión y retirada de los sujetos que participen en un ensayo, el plan de monitorización y de publicación de los resultados.



- El contenido del protocolo debe incluir los siguientes apartados:
 - Información general: título, código, fecha, fecha y número de las modificaciones, promotor, monitor, investigadores.
 - Justificación: nombre y descripción del medicamento en investigación, vías de administración, dosis, pautas y duración del tratamiento. Hallazgos en estudios preclínicos y clínicos, beneficios y riesgos conocidos o potenciales para los seres humanos, población a estudiar y declaración del cumplimiento de la legislación y las BPC.
 - Objetivo y finalidad del ensayo.
 - Diseño: la integridad científica y la credibilidad de los resultados del ensayo dependen del diseño, que deberá incluir: variables principales y secundarias, tipo de ensayo, condiciones de aleatorización y enmascaramiento, duración, criterios de interrupción y finalización, procedimiento de gestión de muestras, datos fuente del Cuaderno de Recogida de Datos (CRD).
 - Selección y retirada de sujetos. Número de participantes, en los ensayos multicéntricos número por centro. Justificación del tamaño muestral y poder del ensayo.
 - Parámetros de valoración de eficacia y seguridad y método estadístico.
 - Aspectos éticos, control y garantía de calidad, financiación y seguro, manejo y archivo de datos.

Manual del investigador

El manual del investigador (MI) contiene los datos clínicos y no clínicos que son relevantes para el estudio de los medicamentos en investigación en el ser humano. Su objetivo es proporcionar a los investigadores y demás implicados en el ensayo, información que permita comprender la razón de ser y el motivo por el que es necesario cumplir los aspectos claves del protocolo, tales como las dosis e intervalo y forma de administración, y procedimientos para monitorizar la seguridad. El MI también orienta adecuadamente el manejo clínico de los sujetos del estudio durante la realización del ensayo clínico. Se considera un documento dinámico ya que el tipo y extensión de la información disponible varía con la fase del desarrollo del medicamento en investigación.

Si el medicamento en investigación está comercializado y su farmacología es ampliamente conocida puede no ser necesario un MI extenso. En



caso de medicamentos autorizados en algún Estado miembro de la Unión Europea, cuando el medicamento se utilice en las condiciones de uso autorizadas, el manual del investigador podrá reemplazarse por la ficha técnica autorizada. Si un medicamento comercializado está siendo estudiado para una nueva utilización (p.e, una nueva indicación) se deberá preparar un MI específico para esa nueva utilización.

Generalmente, el promotor es responsable de asegurar que los investigadores disponen de un MI actualizado y los investigadores son responsables de proporcionar el MI actualizado a los CEIC responsables. En el caso de un ensayo en el que el promotor sea el investigador, el promotor-investigador deberá determinar si el fabricante titular dispone de un manual.

Consideraciones de la guía BPC respecto al manual del investigador:

- La información del manual del investigador y sus actualizaciones se presentarán de forma concisa, sencilla, objetiva, equilibrada y no promocional, comprensible para los posibles investigadores y que les permita realizar una evaluación no sesgada de los riesgos y beneficios y de la pertinencia del ensayo clínico propuesto. Este documento servirá como referencia para la evaluación del carácter esperado, o no, de las reacciones adversas graves que pudieran ocurrir durante la realización del ensayo.
- El manual del investigador debe validarse y actualizarse de manera regular por el promotor, al menos una vez al año. Toda nueva información relevante deberá ser comunicada a los investigadores, a los CEIC implicados y a las autoridades reguladoras antes de incluirse en el MI actualizado.
- El MI es un documento confidencial, de uso exclusivo del investigador y el CEIC. El promotor puede incluir una declaración indicando al investigador dicho carácter confidencial.
- Contenido del manual: en los apéndices 1 y 2 de la guía de BPC se detalla el modelo a seguir para la elaboración del MI. Los aspectos relevantes que debe contener se resumen a continuación:
 - Nombre químico, DCI si está registrado, del medicamento en investigación así como información sobre sus propiedades físicas, químicas, farmacéuticas y formulación, toxicología y farmacocinética.
 - Estudios no clínicos, farmacología, farmacocinética, metabolismo y toxicología del medicamento en animales de experimentación.



- Efectos en seres humanos, farmacocinética y metabolismo, seguridad y eficacia, experiencia durante la comercialización.

Documentos esenciales

Los documentos esenciales son aquellos que permiten la evaluación del desarrollo de un ensayo y de la calidad de los datos generados. Sirven para demostrar el cumplimiento de las normas de la Buena Práctica Clínica en la realización del ensayo y de todos los requisitos legales pertinentes.

Estos documentos, y de ahí la importancia de su archivo, son los que habitualmente son auditados en una auditoría independiente del promotor y son inspeccionados por las autoridades reguladoras como parte del proceso de confirmación de la validez de la realización del ensayo y de la integridad de los datos recogidos, por lo que su acceso debe estar garantizado como ya se ha señalado en apartados anteriores de este capítulo.

Los archivos maestros del ensayo deberán establecerse al principio del ensayo, tanto en el centro del investigador/institución como en el centro del promotor. Sólo se puede hacer el cierre final del ensayo cuando el monitor haya revisado los archivos del investigador/institución y los del promotor y haya confirmado que todos los documentos necesarios están en los archivos apropiados.

La lista mínima de documentos esenciales que se contemplan en la guía BPC se agrupa en tres secciones de acuerdo con la fase del ensayo durante la cual son normalmente generados: 1) antes de comenzar la fase clínica del ensayo 2) durante la realización clínica del ensayo, y 3) después de completar o finalizar el ensayo. En la guía se describe el propósito de cada documento y se especifica si debe ser archivado en el archivo del investigador/institución, o en el del promotor o en ambos.

Referencias bibliográficas:

- Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95). Octubre 2008. Disponible en; <http://www.aemps.es/actividad/sgInspeccion/docs/guiaBPC-oct08.pdf>, acceso 20 marzo 2010.
- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Transpone la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legislativas, reglamentarias y administrativas sobre la aplicación de buenas prácticas



- clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.
- Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano. Transpone la Directiva 2005/28/EC establece los principios y directrices detalladas de la BPC respecto a los medicamentos de investigación de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos medicamentos.
 - Orden SCO/362/2008, de 4 de febrero. Modifica la Orden CO/256/2007.
 - Anexo 13, Fabricación de medicamentos en investigación. Normas de Correcta Fabricación. European Commission, Bruselas 2003. Disponible en, <http://www.aemps.es/actividad/sgInspeccion/docs/26-anexo13.pdf>, acceso 20 marzo 2010.
 - Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, 1964, 18ª asamblea. Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica en personas. Disponible en http://www.cgcom.org/noticias/2008/11/08_11_27_helsinki, acceso 20 marzo 2010.
 - Convenio de Oviedo, del 4 de abril de 1997 sobre los derechos humanos y la biomedicina, ratificado en el BOE en Octubre de 1999. Disponible en <http://www.boe.es/boe/dias/1999/10/20/pdfs/A36825-36830.pdf>, acceso 20 marzo 2010.
 - Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.
 - Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente.

Capítulo **7** Documentación
necesaria para el desarrollo del ensayo clínico

Ignacio Galicia de Pedro

Farmacólogo Clínico.

Coordinador de Ensayos Clínicos. UCICEC la Paz.

Hospital Universitario de la Paz. Madrid.

Esquema del capítulo

- Introducción
- Protocolo de ensayo clínico
- Hoja de información y consentimiento informado del sujeto participante
- Cuaderno de recogida de datos
- Informe final del estudio
- Requisitos documentales exigidos por el CEIC y la AEMPS para iniciar un ensayo clínico
 - Documentación a presentar en el CEIC para el inicio de un ensayo clínico
 - Documentación a presentar en la AEMPS
- Documentos esenciales para la realización de un ensayo clínico
- Referencias bibliográficas



Introducción

Durante la realización de un ensayo clínico se genera una gran cantidad de documentación, tanto por parte del promotor del ensayo clínico como del investigador. Estos documentos permiten evaluar como es la realización del estudio, la calidad de los datos obtenidos y sirven para demostrar el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica (BPC) y de los requisitos legales aplicables por parte del investigador, promotor y monitor.

La **Buena Práctica Clínica (BPC)** es un término acuñado en Estados Unidos (“Good Clinical Practice”) que reúne una serie de normas encaminadas a garantizar los derechos de los sujetos participantes en un ensayo clínico, asegurar la calidad de los datos y evitar errores en la investigación clínica. A través de la Conferencia Internacional de Armonización (“International Conference on Harmonisation”, ICH) se estableció un documento de consenso titulado **Normas de Buena Práctica Clínica** (“Note for guidance on Good Clinical Practice”, CPMP/ICH/135/95)¹ que se define como una norma internacional de calidad científica y ética dirigida al diseño, registro y redacción de informes de los ensayos clínicos en los que participan seres humanos. El cumplimiento de estas normas garantiza públicamente la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participan en el estudio y asegura la credibilidad de los datos obtenidos en un ensayo clínico.

De acuerdo a las normas de BPC¹, la documentación de un ensayo clínico la podemos definir como todo registro, cualquiera que sea su formato (incluyendo, entre otros, los registros escritos, electrónicos, magnéticos y ópticos, los escáneres, radiografías y los electrocardiogramas), que describan o registren los métodos, la realización y/o los resultados de un ensayo, así como los factores que pueden afectarlo y las acciones realizadas. Asimismo, es importante resaltar dos tipos de documentación propia de un ensayo clínico, los documentos esenciales y los documentos fuente. Los **documentos esenciales** son aquellos documentos que individual o colectivamente, permiten la evaluación de la realización de un estudio y la calidad de los datos producidos. Los **documentos fuente** son los documentos originales, datos y registros (p.e. historias clínicas, gráficas clínicas y administrativas, informes de laboratorio, memoranda, diarios de los sujetos o cuestionarios de evaluación, registros de dispensación de fármacos, datos registrados por instrumentos informatizados, copias o transcripciones certifica-



das después de su verificación como copias exactas, microfichas, negativos fotográficos, microfilms o medios magnéticos, radiografías, archivos de los sujetos y registros guardados en la farmacia, en los laboratorios y en los departamentos medico-técnicos implicados en el ensayo clínico).

El propósito de este capítulo es facilitar el conocimiento sobre el tipo de documentación necesaria según la etapa de desarrollo del ensayo clínico en la que nos encontremos, aquella que se considera esencial de acuerdo a las normas de BPC, la que es necesaria para iniciar un ensayo clínico atendiendo a los requisitos de los Comités Éticos de investigación Clínica (CEIC) y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y, en particular, y con mayor profundidad, los documentos fundamentales de un ensayo clínico: protocolo del ensayo clínico, hoja de información al sujeto participante, cuaderno de recogida de datos e informe final del estudio.

Protocolo de ensayo clínico

El documento más importante en cualquier ensayo clínico es el protocolo puesto que es el documento que proporciona la justificación y el marco de un estudio planificado y describe cómo debe llevarse a cabo.

El protocolo permite garantizar el control de calidad de un ensayo clínico. Es también el documento que permite las comunicaciones entre los centros participantes, el personal de investigación, tal como, investigadores clínicos, enfermeras, farmacéuticos, y otros participantes de un ensayo clínico. El protocolo del ensayo clínico es requerido para la evaluación interna y externa del estudio. La evaluación interna implica al CEIC de la institución médica donde se originó el protocolo. La evaluación externa estaría representada por las autoridades reguladoras, en el caso de España, la AEMPS. Además, el protocolo es un documento legal que especifica el marco jurídico de responsabilidades de todas las partes que participan en el ensayo clínico. Por último, aunque un ensayo clínico es un plan de investigación para llevar a cabo una investigación científica, sus unidades experimentales son seres humanos y, por lo tanto, las obligaciones éticas de todo el personal involucrado en un ensayo clínico deben estar indicadas en el protocolo. En resumen, el protocolo de un ensayo clínico es un plan que debe satisfacer los requisitos científicos y éticos y, por lo tanto, cumplir BPC².

El protocolo se define como el documento donde se describen los objetivos, el diseño, la metodología, los criterios estadísticos, análisis de resul-



tados, así como las condiciones bajo las que se desarrollará el ensayo clínico. Mediante el término protocolo se especifica el documento original, sus sucesivas versiones y sus modificaciones. Las características y procedimientos de un ensayo clínico estarán claramente definidas en un protocolo y la realización del ensayo se ajustará a la legislación vigente y a las Normas de Buena Práctica Clínica.

El protocolo de un ensayo clínico debe tener una estructura estándar formada por una serie de apartados (tabla 1); a continuación se describen los aspectos más relevantes de estos apartados³.

Tabla 1. Apartados del protocolo de un ensayo clínico.

- | | |
|--|---|
| 1. Resumen | 13. Control y garantía de calidad |
| 2. Índice | 14. Ética |
| 3. Información general | 15. Manejo de los datos y
archivo de los registros |
| 4. Justificación | 16. Financiación y seguros |
| 5. Objetivo y finalidad del ensayo | 17. Política de publicación |
| 6. Diseño del ensayo | |
| 7. Selección y retirada de sujetos | |
| 8. Tratamiento de los sujetos | |
| 9. Evaluación de la eficacia | |
| 10. Evaluación de la seguridad | |
| 11. Estadística | |
| 12. Acceso directo a los datos/
documentos fuente | |

1. Resumen. Debe aparecer al inicio del protocolo y su contenido incluirá el tipo de solicitud, identificación del promotor, título del ensayo, código de protocolo, investigador principal y centro de trabajo, centros donde se prevé realizar el ensayo, CEICs implicados en la evaluación del ensayo, responsable de la monitorización del estudio, fármacos experimental y control (dosis, forma farmacéutica, vía de administración y otros), fase del ensayo, objetivos (eficacia, seguridad, farmacocinética, etc.), diseño (aleatorizado, doble ciego, grupos paralelos, etc.), enfermedad o trastorno del estudio, variable principal de valoración, población del estudio y tamaño muestral, duración del tratamiento y calendario del ensayo.

Es aconsejable seguir el modelo de resumen incluido en los documentos técnicos, difundidos como propuesta, en materia de evaluación de ensayos clínicos por los CEIC por el Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica⁴.



2. Índice. Lista ordenada de los apartados contenidos en el protocolo de ensayo clínico, con indicación del lugar donde aparecen.

3. Información general. Este punto consta de varios apartados:

a) Identificación del ensayo. Cada ensayo clínico debe identificarse con dos códigos invariables que figurarán en toda la documentación del ensayo: el código de protocolo del promotor y el número EudraCT (identificación única para cualquier ensayo clínico realizado en un centro ubicado en la Comunidad europea). El número EudraCT se otorga de forma centralizada en <http://eudract.emea.europa.eu/>

b) Tipo de ensayo clínico. Debe especificarse si la solicitud se corresponde con un producto en fase de investigación clínica (PEI), una nueva indicación de un fármaco contenido en una especialidad farmacéutica, otras condiciones de uso diferentes a las autorizadas o si se refiere a una especialidad farmacéutica en las condiciones de uso especificadas en su autorización sanitaria.

c) Nombre y dirección del promotor, monitor, investigador/es, centro/s y laboratorios clínicos y departamentos médicos o técnicos o instituciones implicadas.

4. Justificación. La realización del ensayo clínico se justificará en base a toda la información relevante y específica de la que se disponga. Deben resumirse los hallazgos de los estudios no clínicos y clínicos que puedan ser relevantes para el ensayo actual así como los riesgos y beneficios conocidos y potenciales, si los hubiera, para los seres humanos.

5. Objetivo y finalidad del ensayo. Descripción detallada de los objetivos y finalidades del ensayo. En base a la justificación del ensayo se debe(n) concretar el (los) objetivos del estudio diferenciando, cuando proceda, el principal de los secundarios.

6. Diseño del ensayo. La integridad científica del ensayo y la credibilidad de los datos obtenidos en el mismo dependerán del diseño del ensayo. Por lo tanto, la descripción del diseño del ensayo deberá incluir:

- Descripción específica de las variables principales y secundarias, si las hubiera, que se evaluarán en el ensayo.
- Una descripción del tipo/diseño del ensayo que se realizará (por ejemplo, doble ciego, controlado con placebo, diseño paralelo) y un diagrama esquemático del diseño del ensayo, procedimientos y periodos.
- Una descripción de las medidas tomadas para minimizar o evitar sesgos, tales como, aleatorización y enmascaramiento.



- Una descripción de los tratamientos del ensayo y de la dosis y pauta de tratamiento del medicamento/s en investigación. Además, deberá incluir una descripción de la forma farmacéutica, envasado y etiquetado del medicamento/s en investigación.
- La duración esperada de la participación de los sujetos y una descripción de la secuencia y duración de todos los periodos del ensayo, incluyendo el seguimiento, cuando proceda.
- Una descripción de los “criterios de finalización” y de los “criterios de interrupción” en parte o durante todo el estudio o de los sujetos.
- Los procedimientos para contabilizar (reconciliar) el medicamento en investigación, incluyendo el placebo y el comparador, si lo hubiera.
- El mantenimiento de los códigos de aleatorización del tratamiento del ensayo y los procedimientos para la apertura de los mismos.

7. Selección y retirada de sujetos. Deben fijarse los criterios de elegibilidad de la población de estudio con el establecimiento de los criterios de inclusión y exclusión. Asimismo, deben reflejarse los criterios y procedimientos de retirada de los sujetos (es decir, la finalización del tratamiento del ensayo); cuando y como retirar a los sujetos del ensayo o del tratamiento con el medicamento en investigación, el tipo de datos y el calendario en que se recogerán los datos de los sujetos retirados, si van a ser reemplazados los sujetos y como se realizará y, el seguimiento de los sujetos retirados del ensayo o del tratamiento con el medicamento en investigación.

8. Tratamiento de los sujetos. Aquí se incluyen los tratamientos que se administrarán, con el nombre de todos los medicamentos, la dosis, esquema de dosificación, la vía o modo de administración y los periodos de tratamiento incluyendo los periodos de seguimiento para los sujetos de cada grupo o brazo de tratamiento del ensayo. Los medicamentos o tratamientos permitidos (incluyendo la medicación de rescate) y no permitidos antes de y/o durante el ensayo, así como los procedimientos para monitorizar el cumplimiento terapéutico del sujeto.

9. Valoración de la eficacia. La especificación de los parámetros de eficacia, los métodos y el calendario para la evaluación, registro y análisis de los parámetros de eficacia.

10. Valoración de la seguridad. La especificación de los parámetros de seguridad, los métodos y el calendario para la evaluación, registro y análisis de los parámetros de seguridad. Los procedimientos para obte-



ner los informes de los acontecimientos adversos y enfermedades intercurrentes y para el registro y comunicación de los mismos. El tipo y la duración del seguimiento de los sujetos después de los acontecimientos adversos.

11. Estadística. Deben describirse los métodos estadísticos a emplear, incluyendo el calendario de todos los análisis intermedios planificados y el número previsto de sujetos a incluir. En los estudios multicéntricos, se debe definir el número previsto de sujetos a incluir en cada centro donde se realizará el ensayo.

Por otro lado, hay que justificar el tamaño muestral, incluyendo la explicación (o cálculo) del poder del ensayo y la argumentación clínica de dicho tamaño, además del nivel de significación que será utilizado.

También debe definirse el procedimiento utilizado para contabilizar los datos perdidos, no utilizados y erróneos, así como los sujetos que se van a incluir en cada análisis.

En el caso de que se produjeran desviaciones del plan estadístico original, existirá un procedimiento de comunicación de todas las desviaciones y éstas deberán ser descritas y justificadas en el protocolo y/o en el informe final, si fuera necesario.

12. Acceso directo a los datos/documentos fuente. El promotor garantizará, especificándolo en el protocolo o mediante acuerdo por escrito, que el investigador o la institución permitirán el acceso directo a los datos o documentos fuente para la realización de la monitorización, la auditoría, la revisión por el CEIC, así como la inspección del ensayo por las autoridades sanitarias.

13. Control y garantía de calidad. Se establecerán las instrucciones y consideraciones prácticas del control de calidad.

14. Ética. Los ensayos clínicos deben realizarse de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, y que sean coherentes con la guía de la BPC y la legislación vigente. En este apartado se incluirán normas generales y particulares para los investigadores, aspectos sobre el consentimiento informado, dispositivos de seguridad y confidencialidad y la póliza del seguro.

15. Manejo de los datos y archivo de los registros. Se explicitarán los procedimientos para la entrada y manejo de los datos así como la forma de archivo de la documentación y condiciones de almacenamiento y acceso a los mismos.



16. Financiación y seguros. Todos los aspectos económicos relacionados con el ensayo clínico deben reflejarse en un contrato entre el promotor y cada uno de los centros donde se vaya a realizar el ensayo. Esta documentación se pondrá a disposición del CEIC correspondiente.

Las Administraciones sanitarias competentes para cada Servicio de Salud establecerán los requisitos comunes y condiciones de financiación, así como el modelo de contrato de conformidad con los principios generales de coordinación que acuerde el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

En el contrato constará el presupuesto inicial del ensayo, que especificará los costes indirectos que aplicará el centro, así como los costes directos extraordinarios, considerando como tales aquellos gastos ajenos a los que hubiera habido si el sujeto no hubiera participado en el ensayo, como análisis y exploraciones complementarias añadidas, cambios en la duración de la atención a los enfermos, reembolso por gastos a los pacientes, compra de aparatos y compensación para los sujetos del ensayo e investigadores. También constarán los términos y plazos de los pagos, así como cualquier otra responsabilidad subsidiaria que contraigan las partes.

17. Política de publicación. Si no se especifica en un contrato independiente, promotor e investigador deberán acordar las obligaciones en cuanto al tratamiento de datos, elaboración de informes y publicación de resultados. En cualquier caso, el promotor es responsable de elaborar los informes finales o parciales del ensayo y comunicarlos a quien corresponda.

Hoja de información y consentimiento informado del sujeto participante

Se recomienda seguir el modelo de hoja de información al sujeto participante del ensayo, incluido en los documentos técnicos, difundidos como propuesta, en materia de evaluación de ensayos clínicos por los CEIC por el Centro Coordinador de CEICS (<http://www.msc.es/profesionales/farmacia/ceic/pdf/hojaInfoPaciente.pdf>)⁵. La hoja de información al paciente es un documento que debe estar identificado con una fecha y número de versión. Deberá tener en cuenta lo especificado en la guía detallada sobre el formato de solicitud y documentación referente a las solicitudes de dictamen sobre ensayos clínicos con medicamentos que se debe remitir a los Comités Éticos http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-10/12_ec_guideline_20060216_en.pdf ⁶.



Antes del comienzo de cualquier procedimiento relacionado con el ensayo clínico, se debe informar de forma verbal y por escrito de los diferentes aspectos, procedimientos y objetivos del estudio a las personas interesadas en participar en el mismo. La Hoja de Información debe incluir, por lo menos, los siguientes aspectos:

- Objetivos del estudio, criterios de selección, pruebas de selección, de inclusión y procedimientos a realizar a lo largo del estudio.
- Riesgos y molestias asociados a los fármacos en estudio (si procede) y a los procedimientos del mismo.
- Calendario de fechas previsto para el desarrollo del estudio.
- Calendario y lugar de realización de los procedimientos del estudio y las visitas de seguimiento (Historia Clínica, Exploración Física, Analíticas, etc.).
- Condiciones generales para su participación.
- Información sobre cobertura de seguros.
- Compensación económica (si existiera).
- Preguntas sobre dudas o cuestiones que de ella se deriven.
- Se informará a los candidatos que si desean alguna aclaración privada con algún miembro del equipo investigador pueden solicitarla.
- Se les indicará que no precisan tomar una decisión en ese momento y que pueden pensarlo y comunicarlo posteriormente.
- Se les indicará que no se les realizará ningún procedimiento hasta que no esté firmado el Documento de Consentimiento Informado.
- Se debe especificar que la participación es voluntaria, y contemplar la posibilidad de abandonar el estudio sin que esto tenga repercusiones sobre la atención sanitaria del sujeto participante.
- Deberá asegurarse el mantenimiento de la confidencialidad y el acceso a los datos obtenidos, los cuales serán confidenciales. El acceso a los datos clínicos y personales del paciente (remitiéndonos a la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal) sólo es posible con el consentimiento expreso y revocable del mismo. Por este motivo se solicita que de forma expresa conste en la hoja que firma el paciente (consentimiento informado) que éste da su consentimiento para que personas distintas a su médico accedan a sus datos y que es consciente de que dicho consentimiento es revocable.
- Garantizar el anonimato del sujeto participante en el ensayo clínico. El uso de las iniciales del paciente junto con su fecha de nacimiento



supone un riesgo de identificación desde el momento en que se utiliza el procesamiento informático de los datos, por lo que no se protege de forma adecuada la intimidad del paciente. Para evitarlo es preciso utilizar un código disociado, en lugar de las iniciales reales de los pacientes, que sea conocido únicamente por el investigador.

En la redacción de la hoja de información al paciente debe utilizarse un lenguaje práctico y comprensible, además de especificar que el paciente puede llevarse la hoja de información a su casa para meditarla con tiempo suficiente y consultar su participación con su familia o con su médico habitual. Una copia de la hoja de información al paciente y el formulario de consentimiento informado debe quedar en poder del paciente.

Si el paciente ha accedido a participar en el estudio será necesario que firme, feche y ponga su nombre en el Documento de Consentimiento Informado que acompaña a la Hoja de Información y firme cada unas de las hojas que componen la información del estudio. El investigador firmará, fechará y pondrá su nombre en el Documento de Consentimiento y firmará cada una de las hojas de información sobre el estudio.

Consentimiento informado. Es el proceso por el cual un sujeto confirma voluntariamente su decisión de participar en un ensayo determinado después de haber sido informado debidamente de todos los aspectos del ensayo que son relevantes para la decisión de participar del sujeto. El consentimiento informado está documentado por medio del correspondiente documento escrito firmado y fechado.

El consentimiento será diseñado siguiendo las recomendaciones del Real Decreto de ensayos clínicos y debe ser aprobado por el CEIC⁷.

El original debe ser guardado por el investigador con copia al paciente firmado y fechado personalmente por el sujeto y el investigador/persona delegada.

Cuaderno de recogida de datos

El cuaderno de recogida de datos (CRD) o *Case Report Form* (CRF), si se mantiene la nomenclatura inglesa, es el documento impreso, óptico o electrónico diseñado especialmente para recoger los datos relacionados con el paciente durante el transcurso de un ensayo clínico.

El CRD es un documento oficial del ensayo tanto para el promotor como para las autoridades regulatorias y, junto con los documentos fuen-



te y el Archivo del Investigador, constituyen los principales elementos a examinar en profundidad durante la monitorización del estudio, así como en caso de auditorías e inspecciones. Los datos recogidos del CRD son, por lo tanto, la base fundamental para la realización del informe final del estudio y de cualquier publicación.

El CRD debe ser diseñado específicamente en función del tipo ensayo clínico que se pretenda realizar. Debe permitir el registro de todos los datos requeridos por el protocolo, debiendo ser fiel reflejo de la documentación clínica del paciente (historia clínica, análisis de laboratorio y otras exploraciones). Su diseño debe facilitar la reproducción de los datos obtenidos, el tratamiento estadístico, la realización del informe final del ensayo clínico así como servir de base para la prescripción médica del nuevo fármaco o producto sanitario.

El acceso al CRD sólo estará permitido al personal relacionado con la investigación y en él sólo podrán escribir las personas con firma autorizada. Puede tener la consideración de documento fuente, siempre que haya sido especificado antes del comienzo del estudio.

Existe una serie de apartados básicos comunes a todos los CRD. Entre estos destacamos los siguientes:

1. Conjunto de datos que establecen el estado inicial de cada participante en el ensayo clínico: Identificación del sujeto (sin aparecer el nombre del paciente o voluntario sano o sus iniciales); Número de screening (número asignado a los participantes en determinados estudios al realizarle ciertas pruebas para determinar su elegibilidad); Código de aleatorización (número aleatorio asignado al participante en el ensayo y que establece el brazo de tratamiento al que va a ser sometido); Identificación del centro (código numérico, en la mayoría de los casos, relacionada con el código de aleatorización); Datos demográficos (Edad, peso, altura, sexo, raza, etc); Signos vitales (Presión arterial diastólica, presión arterial sistólica, frecuencia cardiaca, temperatura y otros); Criterios de selección (de inclusión y de exclusión; deben cumplirse todos criterios de inclusión y no cumplirse ninguno de los criterios de exclusión).
2. Conjunto de datos relacionados con el seguimiento del estudio: fecha de las visitas, fecha de aleatorización (si el tratamiento se asigna de forma aleatoria), dosis de la medicación, calendario de tratamiento, Visitas no programadas, evolución del paciente y hoja de finalización (registro del motivo por el que finaliza el estudio un paciente determinado, es decir,



por abandono, por acontecimiento adverso, por falta de eficacia terapéutica, por motivos no médicos, porque el estudio se haya completado o por otras causas).

Por otro lado, existen una serie de instrucciones muy útiles para una adecuada cumplimentación del CRD, tales como:

1. Consultar siempre el protocolo de ensayo clínico antes de completar los CRDs.
2. Garantizar que los datos son consistentes con los documentos fuente (por lo general, las historias clínicas). Cualquier discrepancia entre los datos del CRD y los documentos fuente debe ser explicada y su importancia reflejada en el CRD y/o historia clínica del participante.
3. Los datos deben ser transcritos en el CRD tan pronto como sea posible. El CRD debe mantenerse siempre y estar al día.
4. En cada hoja del CRD debe figurar el título del proyecto, identificación del paciente y fecha de obtención de datos.
5. Siempre debe usarse bolígrafo de tinta negra.
6. Siempre debe escribirse claramente para garantizar que los datos son legibles para los demás.
7. Evite las abreviaturas y siglas, a menos que sean abreviaturas médicas aceptables por estar estandarizadas o ser conocidas.
8. Asegurarse de rellenar la información del encabezamiento de cada página de forma sistemática.
9. Procurar usar variables dicotómicas (1: SI, 2: NO, evitar el 0 para no confundir resultados o datos ausentes).
10. Hay que rellenar siempre cada campo de cada página del CRD (salvo que se indique lo contrario). Si los datos no están disponibles, debe anotarse, por ejemplo, “no conocido”, “ausente” o “prueba no realizada” según corresponda pero debieran evitarse términos ambiguos como “no disponible”.
11. No escribir fuera de los espacios indicados. Escribir comentarios breves en la página de comentarios si existiera.
12. Si se comete un error, nunca destruir o sobrescribir el dato erróneo. Las correcciones deberán hacerse de la siguiente manera:
 - a. Tache el dato incorrecto con una sola línea para que el dato incorrecto sea legible. Nunca use líquido corrector.
 - b. Introduzca los datos correctos.



5. Compromisos éticos. Debe señalarse que el estudio ha sido revisado y recibido informe favorable por parte del CEIC, que se atiene a los postulados éticos de la Declaración de Helsinki y se desarrolló de acuerdo con los procedimientos del Centro donde se realizó el estudio y con la legislación española en materia de Ensayos Clínicos en seres humanos. Debe describirse como y cuando se obtuvo el consentimiento informado.

6. Equipo investigador y estructura administrativa. Deben describirse brevemente los datos relativos al el investigador principal, investigador coordinador, comité de dirección, administración, comités de monitorización y evaluación, centros, estadístico, laboratorio, organización de investigación por contrato (CRO), etc.

7. Introducción. Habitualmente se toma como referencia la introducción del Protocolo del estudio. Todas las directrices que se hayan seguido en la elaboración del protocolo, o cualquier otro acuerdo o reunión entre el promotor/empresa y las autoridades reguladoras que sean relevantes para el estudio en particular, deben ser identificadas o descritas.

8. Objetivos. Se describirán, uno por uno, y en apartados distintos, el objetivo principal y los objetivos secundarios del estudio. Este apartado se toma, directamente, del protocolo del Ensayo.

9. Metodología (plan de investigación). El plan general del estudio y la configuración de su diseño deben describirse brevemente pero con claridad, utilizando cuadros y diagramas, si son necesarios. Cualquier información proveniente de fuentes distintas al protocolo debe ser identificada. La información en este apartado debe incluir lo siguiente:

- Diseño y descripción del estudio, incluyendo la elección del grupo comparador.
- Criterios de selección de los participantes (se enumerarán, en dos apartados diferentes, los criterios de inclusión y exclusión, y causas de retirada del estudio, según se describan en el Protocolo del Ensayo).
- Tratamientos: describir las medicaciones del estudio, los métodos de asignación de los pacientes, las dosis y vía de administración, las determinaciones plasmáticas, los procedimientos de enmascaramiento, el tipo de tratamiento previo y concomitante y el cumplimiento de la medicación.
- Variables de eficacia y seguridad. Deben describirse las características de las variables de eficacia y seguridad establecidas, su horario, métodos de medición, personas responsables de las mediciones, etc. Deben especificarse claramente la variable principal de valoración y las secundarias.



- Garantía de la calidad de los datos. Debe describirse brevemente la garantía de calidad y sistemas de control de calidad implementados para asegurar la calidad de los datos.
- Plan estadístico y determinación del tamaño muestral. Debe detallarse el plan estadístico y los métodos de análisis y la determinación del tamaño muestral.
- Cambios en la marcha del estudio o de los análisis planeados. Cualquier cambio en el desarrollo del estudio o de los análisis previstos (por ejemplo, cambio de los criterios de selección, de la dosis del medicamento, reajuste del tamaño muestral, etc.) acaecido después del inicio del estudio debe ser descrito.

10. Pacientes del estudio. Se detallarán aspectos relacionados con la disposición de los pacientes, las desviaciones del protocolo, las poblaciones de análisis y las características demográficas y otras características basales de interés.

11. Evaluación de la eficacia. En esta apartado se describirán todos los aspectos relacionados con el análisis de las variables de eficacia que incluirán entre otros, la descripción del conjunto de datos analizados, las características demográficas y basales, la medida del cumplimiento terapéutico, los resultados de eficacia y la tabulación de los datos de cada paciente (análisis de eficacia, pruebas estadísticas, tabulación de los datos de respuesta de cada participante, dosis y concentraciones plasmáticas del fármaco y su relación con la respuesta, etc.).

12. Evaluación de la seguridad. Incluirá una descripción tabulada de los acontecimientos adversos registrados, la recogida e interpretación de los acontecimientos adversos (mortales, graves y otros acontecimientos adversos significativos), evaluación de los datos anómalos de laboratorio y de los signos vitales, hallazgos físicos y otras observaciones relacionadas con la seguridad.

13. Discusión y conclusiones generales. En la elaboración de la discusión es donde se espera la mayor participación personal del redactor del informe, ya que la mayoría de los otros apartados estaban en parte ya incluidos en el protocolo o bien son tablas que hay que rellenar con los datos recogidos en los CRD. De forma muy breve, y a ser posible en una sola página, se enumerarán las conclusiones del ensayo en el mismo orden que los objetivos a los que se refieran.

14. Referencias. Las referencias bibliográficas incluyen tanto las



empleadas para redactar el Protocolo, como todas aquellas que hayan tenido que ser consultadas durante la redacción del informe final.

15. Anexos. Los Anexos no forman parte propiamente dicha del informe y, por tanto, se escriben aparte y se paginan como documentos independientes, de forma que las modificaciones y revisiones que se realicen sobre el texto del informe no obliguen a repaginar todos los anexos. Los anexos a incluir son los siguientes:

- Anexo 1.1 Protocolo y enmiendas
- Anexo 1.2 Modelo de Cuaderno de Recogida de Datos
- Anexo 1.3 Listado de CEICs y Hoja de información al sujeto
- Anexo 1.4 Currículum vitae de Investigadores
- Anexo 1.5 Hoja de Firmas
- Anexo 1.6 Listado de Pacientes por lote de fármacos
- Anexo 1.7 Tabla de asignación aleatoria
- Anexo 1.8 Certificado de Auditorías
- Anexo 1.9 Documentación de los métodos estadísticos
- Anexo 1.10 Documentación de los métodos de laboratorio
- Anexo 2.1 Listado de pérdidas y abandonos de participantes
- Anexo 2.2 Desviaciones del protocolo
- Anexo 2.3 Listado de participantes excluidos del análisis de eficacia
- Anexo 2.4 Datos demográficos y características basales de los participantes
- Anexo 2.5 Cumplimiento del tratamiento. Concentraciones individuales del fármaco
- Anexo 2.6 Análisis farmacocinético y estadístico
- Anexo 2.7 Listado individual de acontecimientos adversos
- Anexo 2.8 Listado individual de datos de laboratorio
- Anexo 3.0 CRDs
- Anexo 3.1 CRDs de acontecimientos adversos mortales, graves y aquellos que obligan a la retirada
- Anexo 3.2 Otros CRDs

Requisitos documentales exigidos por el CEIC y la AEMPS para iniciar un ensayo clínico

Cuando un investigador se plantea la realización de un ensayo clínico, aparte de las cuestiones científicas inherentes del proyecto, es necesario



adaptarse a los requerimientos metodológicos, éticos y legislativos que regulan el desarrollo en nuestro país de los ensayos clínicos.

Desde un punto de vista documental, la puesta en marcha de un ensayo clínico obliga a disponer de una serie de documentos requeridos por los CEICs y por la AEMPS, sin cuya existencia no es posible iniciar dicho ensayo. De una manera sucinta, se detallan a continuación los documentos que exige tanto el CEIC como la AEMPS para autorizar el inicio de un ensayo clínico.

Documentación a presentar en el CEIC para el inicio de un ensayo clínico nuevo

Esta documentación varía en función de los procedimientos normalizados de trabajo (PNTs) de cada CEIC, sin embargo, hay una serie de documentos fundamentales que exigirán cualquiera que sea el CEIC, que citamos a continuación:

1. Carta de presentación y formulario de solicitud normalizado
2. Protocolo de ensayo clínico
3. Resumen del protocolo
4. Hoja de información al sujeto participante y modelo de consentimiento informado
5. Manual del Investigador
6. Cuaderno de recogida de datos (no es imprescindible)
7. Fotocopia de la póliza de seguro o certificado
8. Memoria económica
9. Compromiso del Investigador, firmado también por los co-investigadores
10. Documento de idoneidad del equipo investigador
11. Documento de idoneidad de las Instalaciones

Existen otros documentos que no exigen todos los CEICs sino alguno de ellos en particular, tales como, currículum vitae resumido de los Investigadores Principales, aceptación del modelo de contrato, listado de Centros Participantes y CEICs de Referencia e Implicados, procedimientos y material utilizado para el reclutamiento de los sujetos del ensayo, correo electrónico de asignación del número EudraCT, etc. Asimismo, en casi todos los CEICs es necesario el pago de tasas por la evaluación del ensayo clínico, si bien, no es obligatorio y puede estar sujeto a excepciones.



Documentación a presentar en la AEMPS

La solicitud de autorización de un nuevo ensayo clínico conlleva el pago de una tasa y constará de los siguientes documentos, de acuerdo con el documento “Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano a partir del 1 de mayo de 2004 (versión nº6, Mayo de 2008)”²³:

1. Carta de acompañamiento y formulario de solicitud normalizado
2. Resumen del protocolo en español
3. Protocolo
4. Hoja de información para los sujetos del ensayo
5. Expediente de medicamento en investigación, manual del investigador o ficha técnica para cada medicamento en investigación
6. Documentos para acreditar que se cumplen normas de correcta fabricación respecto a los medicamentos de ensayo
7. Acreditación del pago de la tasa correspondiente a una solicitud de ensayo clínico con medicamentos de uso humano
8. Dictamen favorable del CEIC
9. Conformidad de la dirección de los centros participantes en el ensayo

Documentos esenciales para la realización de un ensayo clínico

Los documentos esenciales son aquellos documentos que individual y globalmente permiten la evaluación del desarrollo de un ensayo y de la calidad de los datos generados. Estos documentos sirven para demostrar el cumplimiento del investigador, promotor y monitor con las normas de la BPC y con todos los requisitos legales pertinentes; asimismo, facilita la realización de un ensayo con éxito por parte del investigador, promotor y monitor y son los documentos habitualmente auditados en una auditoría independiente del promotor y los inspeccionados por las autoridades reguladoras como parte del proceso de confirmación de la validez de la realización del ensayo y de la integridad de los datos recogidos.

Los documentos esenciales se encuadran en tres secciones, en función de la fase del estudio (antes del inicio del ensayo clínico, durante la realización del mismo y, después de completar o finalizar el ensayo). Todos estos documentos deberán estar disponibles para ser auditados por el



auditor del promotor y para ser inspeccionados por las autoridades reguladoras.

De acuerdo a las normas de BPC¹, los documentos esenciales son los siguientes:

1. Antes de iniciar la Fase Clínica del ensayo clínico. Durante esta fase de planificación, deberán crearse los siguientes documentos y guardarse en el archivo antes de que, formalmente, se inicie el estudio. La relación de documentos se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Documentación necesaria antes del inicio de un ensayo clínico.

Nombre del documento	Objetivo	Localizado en el archivo del:	
		IP/Centro	Promotor
Manual del investigador	Documentar que se ha facilitado al investigador la información científica relevante y actualizada referente al medicamento en investigación	X	X
Protocolo firmado y sus modificaciones si las hubiera, y un modelo de CRD	Documentar el acuerdo del investigador y promotor respecto al protocolo y sus modificaciones, así como al CRD	X	X
Información proporcionada al sujeto del ensayo:	Documentar el consentimiento informado	X	X
• Hoja de consentimiento informado (CI) (con todas las traducciones oportunas)	Documentar que se facilitará a los sujetos la información escrita apropiada (contenido y términos) que facilite su capacidad de dar un consentimiento plenamente informado	X	X
• Toda información escrita	Documentar que las medidas de reclutamiento son apropiadas y no coercitivas	X	X
• Anuncio para el reclutamiento del sujeto (si se emplea)	Documentar el acuerdo financiero para el ensayo entre el IP/centro y el promotor	X	X
Aspectos financieros del ensayo	Documentar la existencia de indemnización para los sujetos en caso de daños relacionados con el ensayo	X	X
Certificado del seguro (en caso necesario)	Documentar la existencia de indemnización para los sujetos en caso de daños relacionados con el ensayo	X	X

**Tabla 2. Continuación.**

Nombre del documento	Objetivo	Localizado en el archivo del:	
		IP/Centro	Promotor
Contrato firmado entre las partes implicadas, p.e.: <ul style="list-style-type: none">• IP/centro y promotor• IP/centro y CRO• Promotor y CRO• IP/centro y autoridades	Documentar los acuerdos	X	X
Dictamen favorable documentado y fechado del CEIC, referido a: <ul style="list-style-type: none">• Protocolo y cualquier modificación• CRD (si procede)• Documento de CI• Toda información escrita que se proporcione a los sujetos• Anuncio para el reclutamiento de sujetos (si se utiliza)• Compensación para los sujetos (si la hay)• Cualquier otro documento al que se haya dado una opinión favorable		X	X
Composición del CEIC	Documentar que la composición del Comité está de acuerdo con la BPC	X	X
Autorización del protocolo por la autoridad reguladora	Documentar que se ha obtenido la autorización apropiada de las autoridades reguladoras antes del inicio del ensayo de acuerdo con los requisitos legales pertinentes	X	X
Curriculum vitae y otros documentos relevantes que evidencien la cualificación de los investigadores y co-investigadores	Documentar las cualificaciones e idoneidad para realizar el ensayo y/o realizar la supervisión médica de los sujetos	X	X

**Tabla 2. Continuación.**

Nombre del documento	Objetivo	Localizado en el archivo del:	
		IP/Centro	Promotor
Valores/rangos normales de los procedimientos médicos/de laboratorio/técnicos y/o pruebas incluidas en el protocolo	Documentar los valores y/o rangos normales de las pruebas	X	X
Procedimientos médicos/de laboratorio/técnicos/pruebas certificación, o acreditación, o control de calidad establecido y/o valoración de calidad externa, u otra validación (cuando proceda)	Documentar la adecuación de las instalaciones para realizar las pruebas requeridas y respaldar la fiabilidad de los resultados	X	X
Modelo de las etiquetas de los envases de los medicamentos en investigación	Documentar que la etiqueta cumple la legislación vigente referente al etiquetado y que las instrucciones facilitadas a los sujetos son correctas		X
Instrucciones para el manejo de los medicamentos en investigación y materiales relacionados con el ensayo (cuando no estén incluidos en el protocolo o el manual del investigador)	Documentar las instrucciones necesarias para asegurar un correcto almacenamiento, envasado, dispensación y disponibilidad de los medicamentos en investigación y materiales relacionados con el ensayo	X	X
Registro de los envíos de los medicamentos en investigación y materiales relacionados con el ensayo	Documentar las fechas de envío, número de lote y método de envío de los medicamentos en investigación y materiales relacionados con el ensayo. Permite la trazabilidad del lote de producción, la revisión de las condiciones de envío y la contabilidad (reconciliación)	X	X



Tabla 2. Continuación.

Nombre del documento	Objetivo	Localizado en el archivo del:	
		IP/Centro	Promotor
Certificados del análisis de los medicamentos en investigación enviados	Documentar la identidad, pureza y dosis de los medicamentos en investigación que serán usados en el ensayo		X
Procedimiento de decodificación de los ensayos enmascarados	Documentar, en caso de urgencia, el modo de desvelar la identidad del medicamento en investigación sin romper el ciego para los restantes tratamientos de los sujetos	X	X
Lista maestra de aleatorización	Documentar el método de aleatorización de la población del ensayo		X
Informe de monitorización previo al ensayo	Documentar que el centro es adecuado para el ensayo		X
Informe de monitorización del inicio del ensayo	Documentar que los procedimientos del ensayo fueron revisados con el investigador y el personal del investigador que participa en el ensayo	X	X

2. Durante la realización clínica del ensayo. Además de tener archivados los documentos anteriores, deberán añadirse a los archivos correspondientes, los siguientes documentos durante el ensayo como prueba de que toda la información nueva relevante se documenta en cuanto está disponible. La relación de documentos se muestra en la tabla 3.

Después de completar o finalizar el ensayo. Además de los documentos ya señalados, se deben incorporar los siguientes documentos (tabla 4).


Tabla 3. Documentación necesaria durante la realización del ensayo clínico.

Nombre del documento	Objetivo	Localizado en el archivo del:	
		IP/Centro	Promotor
Actualizaciones del manual del investigador	Documentar que el investigador recibe oportunamente la información relevante a medida que esté disponible	X	X
Cualquier revisión a: <ul style="list-style-type: none"> • protocolo/modificaciones y CRD • documento del consentimiento informado • toda información escrita facilitada a los sujetos • anuncio para el reclutamiento de sujeto (si se utiliza) 	Documentar el acuerdo del investigador y promotor respecto al protocolo y sus modificaciones, así como al CRD	X	X
Dictamen favorable del CEIC documentado y fecha de referente a: <ul style="list-style-type: none"> • modificación (es) al protocolo revisión (es) de: <ul style="list-style-type: none"> • formulario de CI • cualquier otra información escrita que se facilite a los sujetos • anuncio para el reclutamiento de sujetos (si se utiliza) • cualquier otro documento incluido en el dictamen favorable • revisión continuada del ensayo (cuando proceda) 	Documentar las modificaciones y/o revisiones que han sido evaluadas por el CEIC y, han recibido un dictamen favorable. Identificar el número de versión y fecha de los documentos	X	X
Autorización de la agencia reguladora de las modificaciones del protocolo y otros documentos	Documentar el cumplimiento de los requisitos legales pertinentes (cuando proceda)	X	X
Currículum vitae de nuevos investigadores y co-investigadores	Documentar las cualificaciones e idoneidad para realizar el ensayo y/o realizar la supervisión médica de los sujetos	X	X



Tabla 3. Continuación.

Nombre del documento	Objetivo	Localizado en el archivo del:	
		IP/Centro	Promotor
Actualizaciones de los valores/rangos normales para los procedimientos/pruebas clínicas/ analíticas/técnicas incluidos en el protocolo	Documentar los valores y rangos normales que se revisan durante el ensayo	X	X
Actualizaciones de los procedimientos/pruebas clínicas/ analíticas/técnicas: certificación o acreditación o control de calidad establecido y/o valoración externa de calidad u otra valoración (cuando proceda)	Documentar que las pruebas siguen siendo adecuadas a lo largo del periodo del ensayo	X	X
Documentación de envío de los medicamentos en investigación y materiales relacionados con el ensayo	Documentar las fechas de envío, número de lote y método de envío de los medicamentos en investigación y materiales relacionados con el ensayo. Permite la trazabilidad del lote de producción, la revisión de las condiciones de envío y la contabilidad (reconciliación)	X	X
Certificados del análisis de los nuevos lotes de medicamentos en investigación enviados	Documentar la identidad, pureza y dosis de los medicamentos en investigación que serán usados en el ensayo		X
Informes de las visitas de monitorización	Documentar las visitas a los centros realizadas por el monitor y los hallazgos encontrados	X	X
Comunicaciones relevantes diferentes a las visitas a los centros: cartas, actas de reuniones, informes llamadas telefónicas	Documentar cualquier acuerdo o discusión relevante referente a la gestión del ensayo, las desviaciones del protocolo, la realización del ensayo, notificación de acontecimientos adversos	X	X

**Tabla 3. Continuación.**

Nombre del documento	Objetivo	Localizado en el archivo del:	
		IP/Centro	Promotor
Consentimientos informados firmados	Documentar la obtención del CI de acuerdo con BPC y el protocolo, y que ha sido fechado antes de la participación de cada sujeto en el ensayo. Además, documentar el permiso del sujeto acceder a sus datos	X	
Documentos fuente	Documentar la existencia del sujeto y la integridad de los datos recogidos en el ensayo. Incluir los documentos originales relacionados con el ensayo, el tratamiento médico y la historia clínica del sujeto	X	
CRD completos, firmados y fechados	Documentar que el investigador o un miembro autorizado del equipo del investigador confirma los datos registrados	X (copia)	X (original)
Documentación de las correcciones en los CRD	Documentar todos los cambios/adiciones o correcciones echas en el CRD de los datos inicialmente registrados	X (copia)	X (original)
Notificación del investigador al promotor de los acontecimientos adversos graves y los informes relacionados	Notificación del investigador al promotor de los acontecimientos adversos graves y de los informes relacionados	X	X
Notificación del promotor y/o investigador a la autoridad reguladora y los CEIC de las reacciones adversas graves e inesperadas y de otra información de seguridad	Notificación por el promotor y/o investigador, cuando proceda, a las autoridades reguladoras y los CEIC de las reacciones adversas (cuando proceda) graves e inesperadas al fármaco y de toda información sobre seguridad	X	X
Notificación del promotor a los investigadores de información de seguridad	Notificación por el promotor al/a los investigadores de la información sobre seguridad	X	X



Tabla 3. Continuación.

Nombre del documento	Objetivo	Localizado en el archivo del:	
		IP/Centro	Promotor
Informes intermedios o anuales al CEIC y autoridad reguladora	Informes intermedios o anuales facilitados al CEIC y a las autoridades	X	X
Registro de selección de sujetos	Documentar la identificación de los sujetos que entraron en la selección previa al ensayo	X	X
Lista de códigos de identificación de sujetos	Documentar que el investigador/centro guarda una lista confidencial de los nombres de todos los sujetos asignados con los números de inclusión al ensayo. Permite al investigador/centro revelar la identidad de los sujetos	X	
Registro de inclusión de sujetos	Documentar la inclusión cronológica de los sujetos por el número asignado en el ensayo	X	
Contabilización de los medicamentos en investigación en el centro del ensayo	Documentar que los medicamentos en investigación han sido utilizados de acuerdo con el protocolo	X	X
Hoja de firmas	Documentar las firmas e iniciales de todas las personas autorizadas a realizar entradas y/o correcciones en los CRD	X	X
Registro de muestras de fluidos corporales/tejidos (si los hay)	Documentar la ubicación e identificación de las muestras guardadas por si es necesario repetir los análisis	X	X


Tabla 4. Documentación necesaria tras completar o finalizar el ensayo clínico.

Nombre del documento	Objetivo	Localizado en el archivo del:	
		IP/Centro	Promotor
Contabilización de los medicamentos en investigación en el centro	Documentar que los medicamentos en investigación han sido utilizados de acuerdo con el protocolo. Documentar la contabilización final de los medicamentos en investigación recibidos en el centro del ensayo, dispensados a los sujetos, devueltos por ellos y los devueltos al promotor	X	X
Documentación de la destrucción del medicamento en investigación	Documentar la destrucción por el promotor o en el centro del ensayo de los medicamentos en investigación no utilizados	X (si se destruye en el centro)	X
Lista completa de los códigos de identificación de los sujetos	Permitir la identificación de todos los sujetos incluidos en el ensayo en el caso de que se requiera un seguimiento. Debe guardarse la lista, de forma confidencial, durante el periodo de tiempo acordado	X	
Certificado de auditoría	Documentar que se realizó una auditoría		X
Informe de monitorización final al cierre del ensayo	Documentar que se han completado todas las actividades requeridas para el cierre del ensayo, y que las copias de los documentos esenciales están guardadas en los archivos apropiados		X
Documentación de la asignación del tratamiento y decodificación	Se devuelve al promotor para documentar cualquier decodificación que pueda haber ocurrido		X
Informe final del investigador al CEIC y a la autoridad reguladora	Documentar la finalización del ensayo	X	
Informe del estudio clínico	Documentar los resultados e interpretaciones del ensayo	X	X



Referencias bibliográficas:

1. Normas de Buena Práctica Clínica: versión en español. Inspección de Buena Práctica Clínica. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en:
<http://www.aemps.es/actividad/sgInspeccion/docs/guiaBPC-oct08.pdf>
2. Preparation and implementation of a clinical protocol. En: Chow S-Ch, Liu, J-P, autores. Design and Analysis of Clinical Trials: Concepts and Methodologies. 2nd Edition. Hoboken, New Jersey. 2004. p.602-27.
3. Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos a partir del 1 de mayo de 2004 (versión núm.6, de mayo 2008). Ensayos clínicos con medicamentos de uso humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en:
<http://www.aemps.es/actividad/invClinica/docs/aclaraciones-normativaEC-mayo08.pdf>
4. Resumen del protocolo. Documentos técnicos, difundidos como propuesta, en materia de evaluación de ensayos clínicos por los CEIC. Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica. Farmacia. Ministerio de Sanidad y Política Social. Disponible en:
<http://www.msc.es/profesionales/farmacia/ceic/pdf/resumenECDIC05.pdf>
5. Modelo de hoja de información al sujeto participante del ensayo clínico. Documentos técnicos, difundidos como propuesta, en materia de evaluación de ensayos clínicos por los CEIC. Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica. Farmacia. Ministerio de Sanidad y Política Social. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/ceic/pdf/hojaInfoPaciente.pdf>
6. Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal products for human use (revision 1 of February 2006). EudraLex - Volume 10 Clinical trials guidelines. Disponible en:
http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-10/12_ec_guideline_20060216_en.pdf
7. Modelo de obtención del consentimiento informado para sujetos participantes. Documentos técnicos, difundidos como propuesta, en materia de evaluación de ensayos clínicos por los CEIC. Centro Coordinador de CEICs. Farmacia. Ministerio de Sanidad y Política Social. Disponible en:
http://www.msc.es/profesionales/farmacia/ceic/pdf/consentimientos_informado.pdf
8. ICH Topic E 3. Structure and Content of Clinical Study Reports. CPMP/ICH/137/95. July 1996. European Medicines Agency. Disponible en:
<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/013795en.pdf>

Capítulo **8** **Contratos. Financiación
de ensayos clínicos**

Jesús Cubero Herranz

Director de la Fundación para la Investigación Biomédica.

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid.

Esquema del capítulo

- Introducción
- Contratos de los ensayos clínicos
- Financiación de los ensayos clínicos
- Algunas consideraciones sobre el conflicto de intereses
- Referencias bibliográficas



Introducción

¿Qué factores inciden en la firma de un contrato de ensayo clínico?, ¿quién participa en el proceso de negociación y firma de un contrato de ensayo clínico?, ¿cómo agilizar tiempos de puesta en marcha en los ensayos clínicos?, ¿qué partidas pueden ser negociadas y cuál es el proceso seguido en la negociación de un ensayo clínico?, ¿qué diferencias encontramos entre distintas Comunidades Autónomas?. Estas preguntas pasan por la cabeza de los responsables de los distintos laboratorios farmacéuticos cada vez que un nuevo ensayo clínico se pone en marcha en nuestro país. De la correcta elección de una Comunidad Autónoma, de la correcta elección de una CRO, o de la correcta elección de un centro de investigación para la puesta en marcha de un ensayo clínico dependerá en buena medida el éxito final del mismo, y una decisión con tanta trascendencia no puede dejarse al azar o a la buena voluntad del interlocutor con el que se negocie el contrato. Con los últimos recortes económicos que para la industria farmacéutica se han producido en el presente año, se acentúa la tendencia a seleccionar mejor las Comunidades Autónomas en las que se investiga, así como los centros sanitarios en que se desarrollan los ensayos clínicos, buscando maximizar la eficiencia y conseguir la máxima rentabilidad del dinero invertido. Si hasta ahora se había repartido de forma global entre múltiples centros sanitarios la investigación clínica nacional, cada vez se analizará en mayor medida los pros y contras de cada centro y los laboratorios buscarán en los hospitales públicos de nuestro país la figura de partner en lugar de proveedor de servicios. A lo largo de este capítulo iremos viendo distintos factores que inciden en la negociación de un contrato de ensayo clínico, así como la financiación de los mismos.

Según los datos de Farmaindustria publicados en su página web, la industria farmacéutica invirtió en el año 2008 la cuantía de 1.010 millones de euros, y la mayor parte de esta inversión fue destinada a la realización de ensayos clínicos. De esa cifra, prácticamente el 40% fue destinado a contratos con hospitales públicos, universidades y otros centros de investigación, por lo que podemos estar hablando de una inversión en el sistema público de investigación de 396 millones de euros. Desglosando esa inversión por Comunidades Autónomas, vemos que la mitad de esa inversión está repartida entre la Comunidad de Cataluña y la de Madrid. Es



decir, dos Comunidades Autónomas están copando el 50% de la inversión farmacéutica en el desarrollo de nuevos fármacos. A cierta distancia se sitúan Andalucía y la Comunidad Valenciana, y a partir de ahí, encontramos una disgregación enorme de la inversión por Comunidades Autónomas. Esta situación se repite a la hora de seleccionar los CEICs que evalúan los ensayos clínicos en nuestro país, ya que el 50% de los ensayos clínicos son evaluados por 6 Comités, y el 80% de los ensayos clínicos se aglutina en torno a los 18 principales Comités de nuestro país. Analizando estos datos por centros participantes, observamos de nuevo una gran concentración de las inversiones, ya que de 28 de los 599 centros participantes aglutinan más del 50% de los estudios, y el 80% queda concentrado en 97 centros participantes.

En lo que se refiere a la tipología de los ensayos clínicos analizados por Farmaindustria, el 90% de los ensayos puestos en marcha son multicéntricos, mientras que el 10% restante se han ejecutado en un solo centro. Por fases podemos decir que las fases II y IIIa, concentran el 60% de la investigación clínica en nuestro país, y por especialidades Cardiología, Cardiovascular, Neurociencias y Enfermedades Infecciosas lideran la productividad investigadora.

A la vista de estas cifras, los promotores de ensayos clínicos están siendo cada vez más selectivos en el análisis de datos para elegir un centro de investigación clínica, y uno de esos datos que se analiza en mayor profundidad, es el tiempo. La forma de medir el tiempo para un ensayo clínico se analiza desde distintos puntos de vista: tiempo de preparación de la documentación, tiempo de emisión del dictamen, tiempo de formalización del contrato, tiempo de inclusión del primer paciente, y el tiempo global de inicio del ensayo clínico. Si bien se está produciendo una homogeneización en el tiempo de preparación de la documentación y en el tiempo de inclusión del primer paciente, se nota cierta diferencia entre Comunidades Autónomas o entre Centros de la misma región a la hora de emitir el dictamen del CEIC o de la formalización del contrato.

Como media, podemos afirmar que los centros españoles tardan entre 38 y 69 días en emitir un dictamen para un ensayo clínico, en función de la fase del ensayo (menor tiempo en las fases menos avanzadas) y en función del número de centros participantes (a mayor número de centros mayor tiempo se necesita). Una vez que el promotor ha obtenido el dic-



tamen favorable de un CEIC, la AEMPS tarda 28 días más en enviar su autorización relativa al ensayo clínico. En la mayoría de los casos, la conformidad del centro no es emitida hasta que prácticamente está cerrada la negociación del contrato, enviándose en la mayoría de los casos 5 días antes de la firma de dicho contrato. El tiempo medio de negociación del contrato de un ensayo clínico está en 93 días, y prácticamente no se inicia en la mayoría de los casos hasta disponer del dictamen favorable del CEIC. Por último, el tiempo medio de inclusión del primer paciente está en torno a los 69 días. Si a esos 69 días le sumamos los 150 días que de media se está tardando desde el envío de la documentación hasta la firma del contrato, el tiempo medio de inclusión del primer paciente desde el envío de la documentación es de 219 días.

Contratos de los ensayos clínicos

En el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, se regula los aspectos que deben constar en el contrato de ensayo clínico, dejando en manos de las Comunidades Autónomas el desarrollo de un modelo de contrato de ensayo clínico y las condiciones de financiación. Simplemente se contempla en el Real Decreto 223/2004 como requisito común para todas las Comunidades Autónomas que dicho contrato debe incluir el presupuesto inicial del ensayo (especificando los costes indirectos del Centro y los costes directos extraordinarios).

Por ello, y antes de entrar a pormenorizar los distintos apartados desarrollados en los contratos de ensayo clínico, he de decir que hasta la fecha han desarrollado modelos propios de contrato de ensayo clínico las Comunidades Autónomas de Andalucía, Aragón, Cataluña, Extremadura, Galicia, Madrid, Murcia, Navarra y el País Vasco. Es decir, mientras que los indicadores macroeconómicos parecen indicarnos la conveniencia de disponer de un sistema de gestión centralizado, adoptando el inglés como lengua universal y un modelo unificado para nuestro país, nos empeñamos en 9 de las Comunidades Autónomas de nuestro país, en disponer de un contrato de ensayo clínico específico de la Comunidad, en algunos casos con traducción a las lenguas propias de cada región de forma adicional (pero inexcusable) al texto en castellano más el posible texto en versión inglesa (si así lo requiere la empresa matriz del laboratorio).



Los principales apartados que podemos encontrar de forma general en los contratos de ensayo clínico son:

- a) Partes intervinientes
- b) Definición del objeto del contrato
- c) Fecha de inicio y duración del ensayo
- d) Normativa que resulta aplicable (europea, nacional y regional)
- e) Obligaciones de las partes intervinientes
- f) Aspectos económicos del contrato
- g) Seguro del ensayo clínico
- h) Protección de datos de carácter personal y confidencialidad
- i) Inclusión de pacientes
- j) Suspensión, modificación o cancelación del contrato
- k) Publicaciones y propiedad de los resultados
- l) Jurisdicción y fueros
- h) Anexo I. Memoria Económica

Si bien por un lado resulta imprescindible definir perfectamente todos estos puntos, a mayor número de cláusulas, mayor posibilidades de desencuentro surgirán entre las partes y por lo tanto mayor tiempo se emplea en los procesos de negociación y firma de los contratos. Haciendo un breve resumen de mi experiencia como gestor de investigación en los 7 años de vigencia del Real Decreto, los principales problemas, retos y situaciones conflictivas que hemos podido encontrar son:

a) *Partes intervinientes*. Este apartado que debería ser un punto de mero trámite ha suscitado diversas situaciones polémicas al encontrarnos con facultades del promotor delegadas en una CRO (pagos), facultades del hospital o Servicio Regional de Salud delegadas en la fundación de investigación, y con la duda siempre de incluir al investigador como una parte activa en el ensayo clínico o de considerarle como un empleado público al servicio del Hospital (en cuyo caso bastaría con que firmase su conocimiento y conformidad del contrato relativo al ensayo clínico).

b) *Definición del objeto del contrato*. Parece claro que el objeto principal es la ejecución del ensayo clínico en el hospital en cuestión. Es importante para evitar problemas futuros en interpretación de aportes de medicación, que junto al título del ensayo clínico y número EudraCT, se indi-



que el CEIC de referencia que aprobó el estudio, fecha de aprobación del mismo y versión del protocolo aprobado.

c) *Fecha de inicio y duración del ensayo.* En ninguna situación se puede comenzar el ensayo clínico sin disponer de la preceptiva autorización de la AEMPS. Durante la vida del ensayo clínico se contempla la posibilidad de prolongar la duración del ensayo clínico y el período de reclutamiento de pacientes, en cuyo caso se hace necesario la firma de una adenda que refleje fielmente la situación real del ensayo clínico. Es importante asimismo la definición del Servicio Clínico donde se llevará a cabo el ensayo.

d) *Normativa que resulta aplicable (europea, nacional y regional).* Las únicas variaciones que pueden producirse entre centros de investigación españoles vienen provocadas por la legislación regional que resulte aplicable en materia de ensayos clínicos. Formalmente es un mero reflejo de las normas por la que se regula la investigación clínica.

e) *Obligaciones de las partes intervinientes.* Las partes se obligan a la completa ejecución de lo previsto en el contrato en cuestión, de conformidad con lo previsto en el protocolo aprobado por el CEIC de referencia (de ahí su importancia de su detalle en el apartado b). Atendiendo a quién vinculan en la obligatoriedad, podemos encontrar:

e.1.) *Obligaciones del Promotor / CRO*

Básicamente vienen descrita en la normativa aplicable a la investigación clínica en nuestro país, además de proporcionar apoyo al investigador principal y mantener informado a éste y al CEIC sobre cualquier información de relevancia que surja en referencia al medicamento en investigación. Asimismo debe comprometerse a respetar la normativa interna del Hospital en lo que se refiere a visitas de monitorización del estudio. El promotor declara la no existencia de un contrato ni memoria económica paralela al contrato que se está firmando, para evitar posibles situaciones irregulares. En las obligaciones del promotor es importante definir correctamente el concepto de medicamento en investigación para confirmar cuáles de los fármacos serán aportados por el promotor y cuáles serán aportados por el hospital.



e.2.) *Obligaciones del Hospital / Servicio de Salud / Fundación*

Se facilitará la completa ejecución del ensayo clínico, poniendo todos los medios previstos en el Protocolo a disposición de su buen desarrollo. Se garantiza la idoneidad de las instalaciones, así como del equipo investigador, al tiempo que se garantiza la gestión económica del ensayo. Se debe facturar de una forma centralizada todos los aspectos relativos al ensayo clínico, siendo el hospital / fundación quien posteriormente distribuirá los fondos al investigador, equipo colaborador o Servicio Regional de Salud. Últimamente está surgiendo cierta problemática en referencia al pago de cuantías a pacientes, ya que el concepto del pago bajo ningún concepto puede ser el de incentivar la participación en el estudio. Este pago puede realizarse por un importe fijado de antemano por cada visita, por un importe a tanto alzado como compensación de los gastos por su participación en el estudio, o abonándole las cuantías justificadas en conceptos de gastos de viaje y/o manutención por la participación en el estudio. En cualquiera de los tres casos, al tratarse de cobros/pagos realizados por importes pequeños y corta frecuencia, suelen ser bastante laboriosos (determinación de la cuantía a pagar, facturar dicha cuantía al promotor, recepción de la cuantía, aviso al paciente, pago en sí mismo de las cuantías determinadas, declaraciones a Hacienda en los caso que proceda, etc.), lo que provoca que el promotor y el hospital/fundación intenten eludir la realización de esta tarea, recayendo la misma en no pocas ocasiones en el investigador principal.

e.3.) *Obligaciones del Investigador Principal*

Las obligaciones del investigador principal se resumen en la correcta ejecución del protocolo del ensayo clínico conforme a las normas de BPC, a conservar los documentos esenciales del ensayo clínico durante el tiempo y condiciones estipulados en la legislación vigente. También corresponde al investigador principal proponer a otro miembro que le sustituya como investigador principal en caso de que fuera necesario. Notificar al promotor de forma inmediata cualquier reacción adversa o posible evento relacionado con la medicación en investigación, es otra de las obligaciones del investigador principal.



f) *Aspectos económicos del contrato.* Se recoge el presupuesto global del estudio clínico, la cuantía individualizada por paciente y la forma de pago. El presupuesto desglosado viene con todo detalle en el Anexo I Memoria Económica. Normalmente se contempla la facturación al promotor con una periodicidad semestral o anual, aunque esta periodicidad puede variar en función del ensayo clínico en cuestión. En algunas Comunidades Autónomas se incluye el pago de una cuantía a la firma del contrato pudiendo ser esta cuantía considerada como un anticipo a cuenta (a regularizar durante la vida del ensayo clínico) o como un pago a fondo perdido en concepto de gastos de gestión y puesta en marcha del ensayo clínico (no reembolsable). El proceso normalizado para el pago de las facturas debe contemplar la aceptación previa por parte del promotor de las cuantías y conceptos a facturar, debiendo ser acompañada esta información de un informe de monitorización interno por parte del hospital/fundación en el que se detallen los pacientes, visitas y conceptos que se incluirán en la factura definitiva. De acuerdo a la legislación vigente, toda la facturación relativa al ensayo clínico debe llevar su IVA correspondiente, y las correspondientes declaraciones a la Agencia Tributaria de los pagos realizados al investigador principal y a los miembros del equipo investigador. Un punto importante a subrayar para el promotor, es que los pagos efectuados al hospital/fundación deben ser liberatorios para el promotor, es decir, que será plena responsabilidad del hospital/fundación hacer llegar esos fondos a los investigadores o participantes en el ensayo clínico.

g) *Seguro del ensayo clínico.* De acuerdo a la legislación vigente, el promotor puede suscribir una póliza de seguro de responsabilidad civil o presentar una garantía financiera que cubra los límites de su responsabilidad. Es importante indicar en el contrato el nombre de la compañía y número de póliza, así como confirmar que el hospital/investigador principal se encuentran cubiertos en la misma y la fecha de renovación de la póliza. En el caso de no haya sido contratado correctamente el seguro de ensayo clínico, o que la garantía financiera no cubra enteramente los daños, el investigador o grupo de investigación que promueve el estudio, investigador principal y el hospital o centro donde se realiza el estudio serán responsables solidariamente sin necesidad de que medie culpa, del daño que sufra el sujeto sometido al ensayo clínico, incumbiéndoles a ellos la carga de la prueba.



h) *Protección de datos de carácter personal y confidencialidad.* En este apartado, ambas partes quedan sujetas a la más estricta observancia de la normativa vigente en cuanto a protección de datos se refiere, adoptando como marco general la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales 15/1999 de 13 de diciembre. Este apartado hace las veces de contrato de confidencialidad entre el promotor y el hospital/fundación, aunque además de este acuerdo sea muy común la firma de otro documento de confidencialidad mucho más detallado entre el promotor y el investigador principal. En el caso de España es importante garantizar que el nivel de protección que se aplique a los datos de carácter personal es el mismo del que disponemos en la Unión Europea. De esta manera evitamos que se puedan enviar los datos a países donde la legislación sea menos restrictiva y hacer un uso de los mismos distinto al previsto inicialmente.

i) *Inclusión de pacientes.* Se contempla el periodo de inclusión de pacientes previsto para el ensayo clínico, siendo el mismo susceptible de ampliación previa autorización de la AEMPS. En todos los casos se contempla el derecho del promotor de interrumpir la inclusión de pacientes cuando se haya alcanzado el número de pacientes a incluir en ensayos competitivos multicéntricos.

j) *Suspensión, modificación o cancelación del contrato.* Fija las situaciones y procedimientos que deben darse para proceder a la suspensión, modificación o cancelación del contrato por parte del promotor o del hospital/fundación. Las causas más comunes de la suspensión (previa comunicación al CEIC) son la aparición de indicios de falta de seguridad del fármaco en investigación, el incumplimiento por parte del investigador principal del protocolo del ensayo clínico, o por acuerdo entre ambas partes. Una vez acordada la finalización del contrato, se procederá a realizar la regularización económica inherente al mismo y al pago por parte del promotor de las cuantías debidas o al reembolso por parte del hospital/fundación de las cuantías recibidas previamente en concepto de anticipo.

k) *Publicaciones y propiedad de los resultados.* Este suele ser uno de los puntos que más preocupan a los promotores de investigación clínica, y que obligan en muchas ocasiones a la negociación de farragosas y complicadas



cláusulas enviadas por los departamentos legales de las centrales de los promotores farmacéuticos. Mediante esta cláusula el promotor se garantiza que el investigador principal no podrá publicar sin su conocimiento y consentimiento para impedir una anulación de patente o una conclusión científica errónea por segmentación de datos. A su vez, y tal como exige el Real Decreto 223/2004, el promotor se compromete a la publicación de los resultados del ensayo clínico una vez finalizado el mismo, ya se trate de resultados positivos o negativos. En la totalidad de los casos que he visto a lo largo de estos siete años, la propiedad industrial de los resultados del ensayo clínico son propiedad exclusiva del promotor del ensayo, sin perjuicio de los derechos que la ley concede a los investigadores.

l) *Jurisdicción y fueros*. No deja de resultar curioso que después de un proceso tan complicado de puesta en marcha, negociación y firma de los contratos de ensayo clínico, los promotores dejen al arbitrio de un Tribunal y un Fuero locales (en la mayoría de los casos) la interpretación del contrato y sus términos, lo que puede resultar inconcebible para los departamentos legales de las centrales de los promotores farmacéuticos. En los casos de contratos firmados en varios idiomas (castellano, inglés -o lengua de origen del promotor-, y lengua regional del hospital), es importante fijar cuál será la versión que prevalecerá en caso litigio.

m) *Anexo I. Memoria Económica*. La existencia de la memoria económica es común a todas las Comunidades Autónomas porque así lo refleja el Real Decreto 223/2004. En ella se determinan los pagos a realizar, los conceptos de los mismos, los importes por paciente y por visita. Al haber gran diferencia entre los distintos modelos de memorias económicas de las Comunidades Autónomas e incluso entre los distintos Centros de Investigación de una misma Comunidad Autónoma, cumplimentar las mismas se convierte en un verdadero ejercicio de paciencia y meticulosidad. Básicamente se contemplan tres conceptos:

m.1.) *Costes Directos*

Se incluye en este concepto el coste extraordinario originado para el hospital/fundación. Aquí se engloba la realización de las pruebas extraordinarias que requiere el protocolo del ensayo clínico, y que no se realizarían si el paciente no estuviera participando en un ensayo clínico.



m.2.) *Costes Equipo investigador*

Se contempla en este caso la cuantía destinada a compensar económicamente al investigador principal y a sus colaboradores en el ensayo clínico. En muchas ocasiones se ha pactado entre el investigador y el promotor anteriormente la cuantía a percibir, lo que provoca numerosas fricciones cuando los costes indirectos no son los que el promotor había previsto para el ensayo clínico.

m.3.) *Costes Indirectos u overhead*

Es el “beneficio industrial” del hospital/fundación por el desarrollo del ensayo clínico en el hospital. Es una compensación por la utilización privada de las instalaciones públicas, de una compensación por la dedicación del tiempo de facultativos y técnicos al ensayo clínico en tiempo ya pagado con dinero público, la compensación del personal administrativo del hospital/fundación dedicado a la tramitación del ensayo clínico, y en definitiva de una posibilidad para reinvertir esos fondos provenientes de una investigación dirigida en nuevos proyectos que resulten interesantes para el hospital pero que no hayan encontrado financiación. El overhead se calcula sobre la cuantía total del ensayo clínico, y aunque los porcentajes varían en función de cada Centro (desde el 0% hasta el 40%), se suele aceptar como normal un porcentaje medio del 25%.

Financiación de los ensayos clínicos

Atendiendo al origen de la financiación de los ensayos clínicos podemos hablar de la existencia de ensayos clínicos promovidos por la industria farmacéutica o de ensayos clínicos “independientes”. Así, nos encontramos con:

a) *Ensayos clínicos “comerciales”*

a.1.) *Ensayos clínicos financiados por un laboratorio farmacéutico*

a.2.) *Ensayos clínicos financiados por hospitales o centros sanitarios privados*

b) *Ensayos clínicos “independientes”*

b.1.) *Ensayos clínicos financiados por hospitales públicos o entes públicos*

b.2.) *Ensayos clínicos financiados por grupos cooperativos*



- b.3.) *Ensayos clínicos financiados por el Ministerio de Ciencia y Tecnología a través de su Estrategia en Salud de Proyectos de Investigación clínica no comercial con medicamentos de uso humano*
- a) *Ensayos clínicos “comerciales”.*
- a.1.) *Ensayos clínicos financiados por un laboratorio farmacéutico.*
Son aquellos estudios clínicos que son promovidos por un laboratorio farmacéutico. Podemos englobar en este grupo a la mayoría de los ensayos clínicos que se desarrollan en nuestro país. Alrededor del 75% de la investigación clínica en España se realiza mediante estudios promovidos por la industria farmacéutica. Son ensayos clínicos que persiguen el desarrollo de un nuevo fármaco con interés comercial y gran potencial de actuación. Suelen desarrollarse en especialidades con un gran número de pacientes, o con fármacos que tengan una actividad terapéutica muy amplia. Requieren un gran esfuerzo de financiación y una muy buena infraestructura de puesta en marcha, seguimiento y monitorización, cumplimiento de normativa y publicación de resultados. Conllevan una memoria económica con importantes cuantías asociadas a la correcta ejecución del ensayo clínico.
- a.2.) *Ensayos clínicos financiados por hospitales o centros sanitarios privados.* Son aquellos estudios clínicos que siguiendo los patrones de un ensayo clínico promovido por un hospital público, buscan una rentabilidad económica que puede venir por vía de un ahorro de utilización de fármacos, rentabilidad en nuevas terapias o acuerdos de colaboración con la industria farmacéutica. Suelen ser estudios clínicos de reducido tamaño encaminados a obtener unos resultados previos que permitan analizar la posible rentabilidad de un ensayo clínico a mayor escala. Suelen llevar aparejada una memoria económica con pagos a los equipos investigadores.
- b) *Ensayos clínicos “independientes”.*
- b.1.) *Ensayos clínicos financiados por hospitales públicos o entes públicos.* Son ensayos clínicos que suelen partir de una obser-



vación o de una hipótesis clínica y que tras un proceso de debate interno dentro del Servicio Clínico, se decide estudiar más a fondo. En la gran mayoría de los casos son estudios que provienen de la investigación básica y que generan la verdadera investigación traslacional. Son estudios que suelen tener problemas económicos en su desarrollo, por el alto coste que conlleva la correcta puesta en marcha, seguro y monitorización de los mismos. En buena medida se financian con fondos procedentes de los ensayos clínicos “comerciales” que se realizan en los hospitales públicos. Suelen tener una memoria económica “cero”, es decir, los investigadores no cobran por realizar estos proyectos de investigación. Se suele solicitar siempre una “exención de tasas” por la evaluación de dicho ensayo clínico a todos los CEICs que evalúan el mismo. Se considera que es una investigación no comercial, aunque la AEMPS no exime a estos ensayos del pago de las tasas requeridas para su autorización.

- b.2.) *Ensayos clínicos financiados por grupos cooperativos.* Son aquellos estudios clínicos promovidos por sociedades científicas de diferentes especialidades terapéuticas. Son estudios que generalmente llevan asociada una memoria económica “cero” (ningún pago previsto para los investigadores), que solicitan exención de pago de tasas a los CEICs evaluadores, que pagan las tasas correspondientes en la AEMPS y que suelen contar en numerosas ocasiones con una infraestructura similar a los ensayos clínicos “comerciales” en lo que a participación de CROs para la puesta en marcha y monitorización del estudio se refiere. Suelen surgir problemas en las negociaciones del contrato con los distintos hospitales por los aportes de medicación y la definición de “fármaco en investigación”. Los gastos del seguro, CRO y medicación en el estudio suelen provenir de acuerdos previos con distintos laboratorios farmacéuticos.
- b.3.) *Ensayos clínicos financiados por el Ministerio de Sanidad a través de su Estrategia en Salud de Proyectos de Investigación clínica no comercial con medicamentos de uso humano.* El Ministerio de Sanidad, consciente de la necesidad de que resulta muy complicado realizar verdadera investigación clínica independiente con contratos que llevan aparejada



una memoria económica “cero” en el contrato del ensayo, sacó en el año 2007 una convocatoria para poder sufragar los costes necesarios para la puesta marcha, seguimiento, ejecución del ensayo clínico y publicación de resultados. De esta forma, el grupo investigador puede disponer de los fondos necesarios para la contratación de una CRO que haga mucho más fácil el desarrollo del ensayo clínico. Es una convocatoria que está teniendo gran acogida entre los grupos investigadores de los hospitales públicos al suponer una nueva oportunidad de independencia y resultados “no orientados”, pero manteniendo el nivel de profesionalidad y exigencia al que están acostumbrados.

Algunas consideraciones sobre el conflicto de intereses

Se ha especulado mucho sobre el conflicto de intereses entre el médico (proporcionar a los pacientes la mejor alternativa terapéutica posible) y el de la industria farmacéutica (comercializar un producto farmacéutico maximizando su beneficio). Los gestores que trabajamos en un hospital público, somos conscientes de la colaboración diaria de la industria farmacéutica en el desarrollo de importantes avances terapéuticos y tecnológicos, jugando un papel altamente productivo en el avance del conocimiento. Sin embargo, esa relación puede ser al mismo tiempo el origen de numerosos problemas y conflictos de intereses que pueden repercutir en la práctica clínica diaria. A pesar de que muchos médicos se consideran difícilmente influibles en sus decisiones clínicas, algunos estudios que relacionan la participación en ensayos clínicos y práctica clínica, parecen indicar lo contrario. Los ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica pueden presentar importantes sesgos metodológicos a tenor del dato que nos indica que aproximadamente el 85% de los ensayos clínicos comparativos arrojan resultados favorables a la compañía que financia el fármaco en investigación. Parece claro que debido a la presión de los departamentos de ventas de los laboratorios farmacéuticos, los departamentos de investigación intenten encontrar argumentos científicos que justifiquen la prescripción de su fármaco en lugar del de la competencia, siendo un claro ejemplo de estas estrategias los estudios fase IV post-comercialización.



Como indica el Dr. Víctor Peralta Martín en su artículo “*Ensayos clínicos, industria farmacéutica y práctica clínica*”, la industria farmacéutica utiliza habitualmente algunas estrategias que pueden incidir de algún modo en la práctica clínica habitual. Algunas de las más habituales son:

- Modificar dosis y patrón de prescripción del tratamiento comparador
- Establecer hipótesis en función de los “puntos fuertes” encontrados en el fármaco (invirtiendo el proceso lógico)
- Enmascarar los efectos secundarios
- Manipulación estadística de los datos
- Publicación de los resultados como investigación independiente o enmascaramiento de la autoría científica
- Publicaciones repetidas de los resultados favorables o similares hallazgos y no publicación de los resultados desfavorables

Todas estas estrategias llevadas a cabo por algunos laboratorios farmacéuticos no dejan de ser estrategias comerciales que dejan en manos de los médicos del sistema sanitario público la decisión terapéutica más adecuada. La última decisión por tanto, queda siempre en manos independientes. De la difusión de los resultados de esos ensayos clínicos suelen encargarse prestigiosas revistas médicas, por lo que finalmente se benefician también con las compensaciones económicas del complejo médico-farmacéutico, al igual que los hospitales públicos y los profesionales que participan en los ensayos clínicos.

Si bien se argumenta que el 85% de los estudios financiados por la industria farmacéutica proporcionó resultados positivos, frente al 50% de los estudios financiados por agencias estatales o el 72% de los financiados por grupos cooperativos o entidades no lucrativas, una razón de peso que justifica esa alta efectividad es la cuidada selección de los procesos de inversión realizados por los laboratorios farmacéuticos, en los que verdaderos especialistas desestiman moléculas en las fases previas al prever su baja actividad o escasa rentabilidad. Una mejor organización investigadora, una mayor cuantía de medios para invertir y procesos altamente contrastados, hacen que los estudios financiados por la industria farmacéutica resulten más efectivos y más eficientes que los financiados con fondos públicos. Estar sujetos a una rentabilidad económica inmediata puede provocar presiones comerciales, pero también un mejor ordenamiento y gestión de los recursos disponibles.

Como conclusión podría decirse que los centros públicos de investiga-



ción deberían aprovechar los fondos provenientes de la industria farmacéutica (bien por la participación en proyectos de investigación, bien por acuerdos comerciales o bien por la obtención de fondos de currencia pública aportados por la industria farmacéutica) para desarrollar sus propios estudios de investigación “no comerciales”, pero intentando alcanzar la misma eficiencia y racionalidad en la utilización de medios que la empresa privada. Sólo conseguiremos esos objetivos mediante una mejor formación de nuestros investigadores, mediante un perfeccionamiento de las fórmulas de gestión económica del Sistema Público, y mediante una mejor formación en lectura crítica de literatura científica.

Con una visión integradora de los objetivos del Sistema Público de Salud y de la industria farmacéutica, en la que seamos capaces de poner al paciente como eje del sistema sanitario público vertebrado en torno a la asistencia, docencia e investigación, podremos cumplir el objetivo de desarrollar nuevos fármacos que mejoren realmente la calidad de vida de nuestros pacientes, a un precio razonable.

Referencias bibliográficas:

- Real Decreto 223/2004, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. BOE núm. 33, de 7 de febrero de 2004.
- Proyecto Best. Plataforma Tecnológica Española de Medicamentos Innovadores. Situación de la base de datos Metrics a 30 de junio de 2009.
- Annals of Internal Medicine. Editorial publicado el 03 de agosto de 2010.
- Peralta, V. Ensayos Clínicos, industria farmacéutica y práctica clínica. Anales del Sistema Sanitario de Navarra. V. 28 n.1 Pamplona, ene-abril 2005.

Capítulo

9

Monitorización de ensayos clínicos

María Jesús Pérez-Íñigo García Malo de Molina

Clinical Research Manager Urology, Dermatology and Internal Medicine. Astellas Pharma, S.A.

Esquema del capítulo

- Introducción
- El monitor de ensayos clínicos
- Organizaciones de investigación por contrato
- Responsabilidades del monitor
- Desviaciones y violaciones de protocolo
- Informes de monitorización
- Procedimientos Normalizados de Trabajo
- Referencias bibliográficas



Introducción

“Se entiende por ensayo clínico toda investigación efectuada en seres humanos, con el fin de determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos, y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o detectar las reacciones adversas, y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de uno o varios medicamentos en investigación, con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia” (Ley 29/2006, art. 58, 1).

“Los ensayos clínicos deberán realizarse en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica en la que resultan afectados seres humanos, siguiéndose a estos efectos los contenidos en la Declaración de Helsinki” (Ley 29/2006, art. 60, 1).

Tanto la legislación vigente en materia de ensayos clínicos como las normas de buena práctica clínica (BPC), recogidas en la Guía de Buena Práctica Clínica de la ICH (*International Conference on Harmonization*), van encaminadas precisamente a asegurar que toda investigación realizada en seres humanos cumple con los estándares de calidad y se realiza de forma ética.

El Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, establece la obligación de aplicar las normas de buena práctica clínica a la planificación, realización, registro y comunicación de todos los ensayos clínicos que se realicen en España, como conjunto de requisitos éticos y científicos de calidad reconocidos a escala internacional y como garantía de la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo, así como la fiabilidad de sus resultados.

Este Real Decreto, surge de la trasposición de la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, que establece asimismo que “todos los ensayos clínicos, incluidos los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, serán diseñados, realizados y comunicados de acuerdo con las normas de buena práctica clínica” (Directiva 2001/20/CE, art. 1, 4).

Pues bien, esta Guía de Buena Práctica Clínica de la ICH, publicada en 1996, con objeto de proporcionar una norma única para la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos, facilitando de este modo la aceptación mutua



de datos clínicos por parte de las autoridades reguladoras de estas jurisdicciones, establece ya la necesidad de realizar una monitorización de los ensayos clínicos y define esta actividad como el “acto de vigilar el desarrollo de un ensayo clínico y de garantizar que es realizado, archivado y publicado de acuerdo con el protocolo, los procedimientos normalizados de trabajo (PNT), las guías de la buena práctica clínica, así como a la normativa vigente” (Guía de BPC, 1.48).

“Los objetivos de la monitorización de un ensayo son verificar que:

- a) Los derechos y el bienestar de los sujetos humanos están protegidos.
- b) Los datos obtenidos en el ensayo son exactos, completos y verificables con los documentos fuente.
- c) La realización del ensayo está de acuerdo con el protocolo y las enmiendas aprobadas, con la buena práctica clínica y con la normativa vigente” (Guía de BPC, 5.18.1).

Por lo tanto, el monitor, a través del seguimiento del protocolo, de la realización de una serie de actividades de control de calidad y de la aplicación de distintos procedimientos estandarizados, implementará una serie de medidas dirigidas a velar por la seguridad y el bienestar de los pacientes participantes en un ensayo clínico así como por la calidad y veracidad de los datos recogidos, como garantía también de la seguridad de los futuros pacientes.

A lo largo de este capítulo abordaremos las funciones y responsabilidades del monitor en la supervisión de los ensayos clínicos cara al cumplimiento de todos estos propósitos.

El Monitor de ensayos clínicos

El Real Decreto 223/2004, define al monitor como el “profesional capacitado con la necesaria competencia clínica, elegido por el promotor, que se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo. Sirve de vínculo entre el promotor y el investigador principal, cuando estos no concurren en la misma persona” (RD 223/2004, Art. 2, f)).

Por lo tanto, para monitorizar un ensayo adecuadamente, el monitor debe tener conocimiento científico y/o clínico, siendo habitual que desempeñen este tipo de trabajo licenciados en Ciencias de la Salud o, en algunos casos, diplomados. También es fundamental que esté debidamente formado para el puesto que va a ocupar, existiendo actualmente cursos



específicos dirigidos a la monitorización de ensayos clínicos.

Este último punto de la formación es realmente importante y, de hecho, el monitor debe recibir formación continuada. Ésta se imparte, frecuentemente, a través de reuniones de monitores organizadas por el promotor para cada nuevo ensayo que se pone en marcha y también a través de cursos *in house* o externos. Entre las áreas de formación más relevantes, destacan las siguientes:

- Normas de buena práctica clínica y legislación vigente en materia de ensayos clínicos.
- Farmacovigilancia y notificación de acontecimientos adversos.
- Patología en la que se llevará a cabo el estudio.
- Medicamento en investigación.
- Protocolo y procedimientos específicos del estudio.
- Herramientas de gestión de ensayos clínicos.
- Procedimientos normalizados de trabajo.
- Manejo del cuaderno de recogida de datos (en papel o electrónico)

Es requisito de las Normas de Buena Práctica Clínica que la cualificación del monitor esté documentada, utilizándose habitualmente para ello el *curriculum vitae* y los llamados registros de formación, en los que constarán todos los cursos y actividades de formación realizadas por el monitor y las fechas en que se han impartido y a los que se adjuntarán los certificados correspondientes, si se dispone de ellos.

Organizaciones de investigación por contrato

Tal como se ha mencionado anteriormente, el monitor de ensayos clínicos es designado por el promotor, aunque no siempre pertenece al mismo, pudiendo ser contratada la actividad de monitorización a una entidad externa denominada “organización de investigación por contrato (*Contract Research Organization, abreviado como CRO*)”, definida como “la persona física o jurídica contratada por el promotor para realizar funciones o deberes del promotor en relación con el ensayo clínico” (RD223/2004, Art. 2, g)).

“Un promotor puede transferir alguna o todas las obligaciones y funciones relacionadas con el ensayo a una CRO, pero la última responsabilidad sobre la calidad e integridad de los datos del ensayo siempre recae en el promotor” (Guía de BPC, 5.2.1).



Responsabilidades del monitor

A lo largo de este apartado, se describirán las principales responsabilidades del monitor, así como las distintas actividades que deberán realizarse para cumplir con cada una de ellas.

Garantizar la idoneidad del centro y del investigador y sus colaboradores

Antes de iniciar un ensayo clínico, el monitor deberá asegurarse, normalmente mediante visitas a los centros potenciales, de que tanto el equipo investigador como el hospital cumplen con los requisitos adecuados relativos a personal, potencial de pacientes, instalaciones, disponibilidad de equipos necesarios y de tiempo estimado para su realización.

Con este propósito, el monitor, tras explicar con detalle el estudio y los procedimientos que implica, solicitará al investigador información acerca de cómo espera organizarse para realizar todas las pruebas, evaluaciones y visitas que el estudio conlleva, así como sobre el número de personas de su equipo que estarán involucradas y le pedirá un *curriculum vitae* actualizado de todos los miembros de su equipo que participarán en el ensayo.

Asimismo le preguntará sobre su experiencia previa y reciente en ensayos clínicos, su conocimiento de las Normas de Buena Práctica Clínica y demás normativa aplicable en materia de ensayos clínicos, el volumen de pacientes con la patología objeto de estudio vistos habitualmente en su servicio (si es posible obtenido de una base de datos) y el reclutamiento alcanzado en otros ensayos realizados en esta población. También recabará información sobre los ensayos que espera realizar y que puedan competir en plazos de realización o que vayan dirigidos a la misma población de pacientes a fin de asegurarse de que dispone del tiempo y los recursos necesarios y que podrá incluir los pacientes requeridos.

Finalmente, el monitor se asegurará de que se dispone del material y equipo necesarios o, en su defecto, de que pueden ser suministrados por el promotor y de que los servicios implicados (laboratorio, farmacia, etc.) cumplen con los requisitos exigidos por el protocolo.

El monitor preparará un informe en el que recogerá toda la información obtenida, que se utilizará para la selección final de los centros participantes, por parte del promotor.

Una vez seleccionados los hospitales participantes en el ensayo, el



monitor deberá asegurarse de que se mantienen las condiciones adecuadas a lo largo de todo el estudio.

Garantizar que el investigador y sus colaboradores están correctamente informados acerca del ensayo

Una vez seleccionados los hospitales participantes en el ensayo y obtenidas todas las aprobaciones necesarias para ponerlo en marcha, antes de iniciar el reclutamiento de pacientes, el monitor realiza normalmente una visita a cada hospital participante, con objeto de formar a los miembros del equipo investigador y asegurarse de que todo el material y procedimientos necesarios para iniciar el ensayo están disponibles en cada centro y que se siguen cumpliendo los requisitos de idoneidad necesarios para realizar el estudio. Es una visita fundamentalmente de formación y puesta en marcha, por lo que es importante solicitar la presencia de todos los miembros del equipo implicados en el estudio.

Durante esta visita, el monitor proporcionará información sobre el medicamento en investigación, explicará en detalle el protocolo, con especial hincapié en el proceso de obtención del consentimiento informado, los criterios de inclusión/exclusión, las evaluaciones que comprende el estudio en cada visita y como realizarlas, el manejo y almacenamiento de la medicación, la definición de “acontecimiento adverso” y “acontecimiento adverso grave” y los requisitos y plazos de notificación de los mismos. También revisará el cuaderno de recogida de datos y explicará en detalle cómo cumplimentar adecuadamente cada sección.

Asimismo, el monitor recordará los requisitos establecidos en las Normas de Buena Práctica Clínica y revisará con el investigador y sus colaboradores el “archivo del investigador” que contendrá los documentos esenciales para la realización del ensayo, que deberá conservarse y mantenerse bajo la responsabilidad del investigador y que deberá estar siempre actualizado.

Normalmente, se visitará también el servicio de farmacia a fin de verificar que la medicación ha llegado al centro en condiciones óptimas, así como para explicar los procedimientos del estudio relativos a la dispensación, manejo y almacenamiento de la medicación y proporcionar, si fuera preciso, un archivo que contenga los documentos esenciales necesarios para el adecuado seguimiento del estudio por el servicio de farmacia.



Verificar el cumplimiento con el protocolo y sus modificaciones aprobadas

Durante la realización de un ensayo clínico, es importante que el monitor contacte frecuentemente con el equipo investigador de los centros en los que se está llevando a cabo, para conocer cuales son las previsiones de reclutamiento, detectar de forma temprana cualquier problema para la inclusión de pacientes e intentar buscar soluciones lo antes posible, resolver cualquier duda relativa al protocolo o a los procedimientos del estudio y, si fuera necesario, recordar los procedimientos del estudio antes de la inclusión del primer paciente o con anterioridad a las siguientes visitas. De esta manera, se asegurará en mayor medida el cumplimiento con los compromisos de reclutamiento y con lo establecido en el protocolo.

Asimismo, el monitor realizará visitas a cada uno de los hospitales implicados en el ensayo, a intervalos regulares, tras la inclusión del primer paciente, a fin de “comprobar el cumplimiento del protocolo, garantizar que los datos son registrados de forma correcta y completa, así como asegurarse de que se ha obtenido el consentimiento informado de todos los sujetos antes de su inclusión en el ensayo” (RD 223/2004, Art. 36, a)).

Es recomendable realizar la primera visita de monitorización lo antes posible tras la inclusión del primer paciente en cada hospital a fin de comprobar la adherencia al protocolo y a los procedimientos del estudio y, en caso de errores o incumplimientos, prevenir que estos se repitan en el resto de visitas y/o pacientes incluidos en el centro.

Durante estas visitas, el monitor revisará las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio, así como otros documentos fuente relevantes para el mismo (p.ej. trazados de electrocardiogramas, resultados de laboratorio u otras pruebas, informes de pruebas de imagen, etc.) y los verificará con la información recogida por el investigador en los Cuadernos de Recogida de Datos (CRDs) suministrados por el promotor, para confirmar la elegibilidad de los pacientes, que los datos requeridos en el protocolo se han registrado y son correctos, que los procedimientos del estudio se han realizado según lo establecido en el protocolo y que los acontecimientos adversos han sido debidamente notificados y dentro de los plazos establecidos.

El monitor informará al investigador de cualquier error, inconsistencia, omisión o ilegibilidad en la información registrada en los cuadernos de recogida de datos y se asegurará de que se realizan las correcciones apropiadas. En el caso de los CRDs en papel, todas las correcciones se reali-



zarán con una línea trazada sobre el dato original, de forma que éste aún pueda verse e incluirán la firma o iniciales del investigador (o un miembro de su equipo autorizado para realizar cambios en el CRD en su nombre), la fecha y el motivo de la corrección. Si se tratara de CRDs electrónicos, los sistemas deben estar validados y tener lo que se denomina “*audit trail*” que garantice la trazabilidad de los datos y las correcciones.

En la historia clínica de cada paciente incluido deberá quedar documentada su inclusión en el estudio, el número de paciente y de medicación que se le asigna y cada una de las visitas realizadas, así como cualquier información relevante descrita en el protocolo o en el manual de monitorización. Asimismo, deberá constar que el paciente ha sido informado acerca del estudio y ha tenido tiempo para valorar su participación en el mismo, la obtención del consentimiento previamente a su inclusión y a la realización de cualquier prueba relativa al estudio, y que el paciente firma el consentimiento por duplicado y se le entrega una copia de la hoja de información al paciente y del documento de consentimiento informado, quedando otro ejemplar archivado en el centro, en el archivo del investigador.

El consentimiento informado es la “decisión, que debe figurar por escrito y estar fechada y firmada, de participar en un ensayo clínico adoptada voluntariamente por una persona capaz de dar su consentimiento tras haber sido debidamente informada y documentada acerca de su naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos” (RD 223/2004, Art. 2, m)).

“El sujeto del ensayo deberá otorgar su consentimiento después de haber entendido, mediante una entrevista previa con el investigador o un miembro del equipo de investigación, los objetivos del ensayo, sus riesgos e inconvenientes así como las condiciones en las que se llevará a cabo, y después de haber sido informado de su derecho a retirarse del ensayo en cualquier momento, sin que ello le ocasione perjuicio alguno” (RD 223/2004, Art. 7, 2).

“El consentimiento se documentará mediante una hoja de información para el sujeto y el documento de consentimiento. La hoja de información contendrá únicamente información relevante, expresada en términos claros y comprensibles para los sujetos y estará redactada en la lengua propia del sujeto” (RD 223/2004, Art. 7, 2). Tanto la hoja de información al paciente como el documento de consentimiento informado deberán haber sido evaluados y aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica.



La hoja de información al paciente incluirá normalmente información acerca del diseño del estudio, los brazos de tratamiento (incluyendo, si fuera el caso, la posibilidad de recibir placebo), así como las opciones terapéuticas alternativas en caso de no querer participar en el estudio. Si una vez iniciada su participación el paciente decidiera retirarse, no tendrá obligación de explicar los motivos de dicha retirada. Sin embargo, este dato puede ser relevante para el promotor puesto que le puede proporcionar información sobre el diseño del estudio o el medicamento en investigación que, de otra forma, no podría obtener (p.ej. la medicación resulta difícil de tomar, los procedimientos del estudio son incómodos o dolorosos, etc.). Por motivos de seguridad, siempre que sea posible, se pedirá al paciente que acuda al hospital para realizarle una visita de seguimiento y valorar su estado de salud tras dicha retirada (suele estar especificada en el protocolo).

Tras la inclusión de cada paciente y en caso de modificaciones al protocolo que supongan un cambio en la hoja de información al paciente, el monitor deberá verificar que la obtención y la firma del consentimiento están adecuadamente reflejados en la historia clínica y revisará pormenorizadamente estos documentos para asegurarse de que se han cumplimentado adecuadamente por parte del investigador y del paciente y de que la versión del consentimiento aprobada por el Comité Ético para cada centro se ha firmado y fechado correctamente.

Comprobar el almacenamiento, distribución, devolución y documentación de los medicamentos en investigación

Respecto a los medicamentos en investigación suministrados para la realización del ensayo, el monitor verificará, antes del primer envío a cada hospital (preferiblemente, durante la visita de selección), que las condiciones de almacenamiento son adecuadas, así como que estas condiciones se mantienen a lo largo del mismo. Con esta finalidad, el monitor visitará regularmente el lugar de almacenamiento de los medicamentos en investigación y, en concreto, comprobará:

- Que la medicación se mantiene en una zona de acceso controlado.
- Que la medicación no usada para dispensar a los pacientes se encuentra físicamente separada de la medicación usada devuelta y que ésta se ha identificado adecuadamente como tal, para evitar posibles confusiones.



- Que se ha controlado la temperatura (mínima y máxima) en el área de almacenamiento de la medicación y que se ha registrado en un formulario, propio del centro o suministrado por el promotor, con la frecuencia requerida por protocolo y según las características y condiciones de estabilidad de la medicación.
- Que, a ser posible, los termómetros utilizados para el control de temperatura en el área de almacenamiento de los medicamentos en investigación han sido calibrados.
- Que la medicación disponible en cada hospital es suficiente a lo largo de todo el estudio (que no se quedan desabastecidos).

Del mismo modo, el monitor se asegurará de que la recepción, utilización y devolución de dicha medicación esté adecuadamente controlada y documentada. Para ello verificará:

- Que cada envío de medicación ha sido confirmado, que se ha recibido en buen estado y que los kits que aparecen especificados en el inventario coinciden con lo enviado realmente.
- Que se han mantenido registros de la medicación recibida, dispensada y devuelta, quedando especificada la cantidad y la fecha. En el caso de que la medicación se custodie en el servicio de farmacia y se dispense al investigador, para su posterior dispensación a los pacientes, cada uno de los pasos deberá quedar adecuadamente documentado, es decir, deberán solicitarse los registros tanto al servicio de farmacia, como al equipo investigador.

Estos registros, permitirán al monitor asegurarse de que se ha hecho un buen uso de los medicamentos en investigación y que se han dispensado adecuadamente y únicamente a los pacientes del ensayo y que el tratamiento asignado corresponde con el realmente dispensado. De igual modo, nos permitirá valorar el cumplimiento terapéutico de cada paciente, por lo que es muy importante solicitar al investigador que recuerde siempre a los pacientes que traigan toda la medicación usada y no usada y envases vacíos en cada visita al hospital, para su recuento por parte del equipo investigador y, por parte del monitor, durante las visitas regulares al centro.

Cualquier devolución de medicación desde los hospitales al promotor (o al proveedor contratado por el promotor), deberá quedar documentada a través de un formulario firmado por el farmacéutico o el investigador (según corresponda) en el que se detallen los kits de medicación devueltos y la fecha del envío. Previamente a la devolución, el monitor deberá



efectuar un nuevo recuento de la medicación, para asegurarse de que es correcto y que no falta ningún kit o blister.

Realizar y verificar el mantenimiento de los documentos esenciales para la realización de un ensayo clínico

“Los documentos esenciales son aquellos documentos que individual y globalmente permiten la evaluación del desarrollo de un ensayo y de la calidad de los datos generados. Estos documentos sirven para demostrar el cumplimiento del investigador, promotor y monitor con las normas de Buena Práctica Clínica y con todos los requisitos legales pertinentes.

Los documentos esenciales también sirven para otros propósitos importantes. El archivo oportuno de los documentos esenciales en los centros del investigador/institución y del promotor, puede ayudar en la realización de un ensayo con éxito por parte del investigador, promotor y monitor. Estos documentos son también los que habitualmente son auditados en una auditoría independiente del promotor y son inspeccionados por las autoridades reguladoras como parte del proceso de confirmación de la validez de la realización del ensayo y de la integridad de los datos recogidos” (Guía de BPC, 8.1).

“Los archivos maestros del ensayo deberán establecerse al principio del ensayo, tanto en el centro del investigador/institución como en el centro del promotor. Solo se puede hacer el cierre final del ensayo cuando el monitor haya revisado los archivos del investigador/institución y los del promotor y haya confirmado que todos los documentos necesarios están en los archivos apropiados” (Guía de BPC, 8.1).

El monitor es, por tanto, responsable de asegurar que se preparan los archivos correspondientes, al inicio del estudio, para guardar la documentación que se vaya generando a lo largo del mismo y que debe conservar el promotor. Habitualmente, el archivo local del promotor se compone de dos partes:

- a) Documentación general del estudio: Incluye entre otros:
 - Protocolo y sus enmiendas
 - Manual del Investigador/ IMPD (*Investigational Medicinal Product Dossier*)
 - Cuaderno de Recogida de Datos
 - Ejemplar de la Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado



- Documentos y correspondencia relativa al Comité Ético de Investigación Clínica de Referencia en el ensayo
- Documentos regulatorios y correspondencia relativa a las Autoridades Sanitarias
- Documentación común relativa a la medicación del estudio y otros materiales o equipos necesarios
- Certificado de seguro
- Certificado de auditoría (si aplica)
- Correspondencia relativa a comunicaciones relevantes (con el promotor, proveedores de servicios, internas)
- Manuales y procedimientos (de monitorización, guía para el investigador, plan de notificación de Acontecimientos Adversos Graves, etc)
- Informe final del estudio

b) Documentación específica de centro: Contendrá, entre otros, para cada hospital participante, lo siguiente:

- Documentación relativa al personal implicado en el estudio (*Curriculum vitae* del investigador principal y colaboradores, documento de delegación de responsabilidades a otros miembros del equipo, firmado por cada uno y por el investigador principal, en prueba de conformidad, certificados o registros de formación y datos de contacto)
- Firma del protocolo y enmiendas por parte del investigador
- Hoja de información al paciente y consentimiento informado aprobado por el Comité ético para el centro (todas las versiones) y cualquier otra documentación suministrada a los pacientes, así como documentos relativos a la inclusión o discontinuación de los pacientes, tratamiento asignado, notas de archivo específicas de los pacientes, etc.
- Documentación relativa al Comité Ético local de cada centro
- Documentación relativa al laboratorio u otros procedimientos médicos o diagnósticos (certificados de calidad/mantenimiento, valores normales, etc.)
- Documentación del centro relativa a la medicación del estudio (Luz verde normativa para el envío de medicación al centro, confirmaciones de recibí, formularios de envío, recuento y dispensación y devolución, códigos de randomización, si procede, etc.)
- Informes de visitas y contactos relevantes y documentación relativa.
- Correspondencia con el centro
- Acuerdos, compromisos con el investigador y contrato con el centro



- Documentación relativa a la notificación de acontecimientos adversos graves ocurridos en el centro
- Certificado de auditoría al centro, si procede
- Documentación relativa a los pagos realizados
- Copia de los Cuadernos de Recogida de Datos completos (si son en papel, suelen archivar de forma independiente) y *queries* (respuestas del investigador a dudas sobre datos recogidos en el CRD)
- Documentación relativa a violaciones y desviaciones del protocolo ocurridas en el centro

El monitor deberá actualizar estos archivos a medida que se vayan generando documentos durante el ensayo y los revisará periódicamente para asegurarse de que están completos y de que todos los documentos esenciales han sido correctamente archivados en las secciones correspondientes.

El monitor deberá también preparar el archivo del investigador y proporcionárselo al equipo investigador en la visita de inicio, en la que le explicará la documentación incluida y la importancia de conservar los documentos en un lugar seguro y de mantener el archivo actualizado a lo largo del estudio. Durante las visitas periódicas a cada hospital, el monitor deberá revisar el archivo del investigador y actualizarlo con la documentación que se haya generado desde la anterior visita al centro para asegurarse de que los documentos esenciales para la realización del ensayo se han mantenido adecuadamente y que el archivo está completo y totalmente actualizado. El archivo del investigador, constará fundamentalmente de los siguientes documentos:

- Documentación relativa al personal implicado en el estudio (ver el apartado de documentación específica de centro)
- Protocolo y sus enmiendas y firma del investigador
- Manual del Investigador
- Documentación relativa al Comité Ético de Referencia y local de cada centro
- Documentos regulatorios y correspondencia relativa a las Autoridades Sanitarias
- Documentación relativa al laboratorio u otros procedimientos médicos o diagnósticos (certificados de calidad/mantenimiento, valores normales, etc.)
- Hoja de información al paciente y consentimiento informado aproba-



do por el Comité ético para el centro (modelo de todas las versiones aprobadas para el centro y consentimientos firmados por los pacientes participantes) y cualquier otra documentación suministrada a los pacientes, así como documentos relativos a la inclusión o discontinuación de los pacientes, tratamiento asignado, documento que vincula la identificación del paciente con el código asignado en el estudio (siempre debe estar actualizado y conservarse en lugar seguro, únicamente en el centro), notas de archivo específicas de los pacientes, etc.

- Documentación del centro relativa a la medicación del estudio (confirmaciones de recibí, formularios de envío, recuento y dispensación y devolución, códigos de randomización, si procede, registros de temperatura, etc.)
- Documentación relativa a visitas del monitor al centro (registro de visitas de monitorización firmado por el monitor y el investigador, informe de visita de inicio)
- Correspondencia con el centro
- Acuerdos, compromisos con el investigador y contrato con el centro.
- Documentación relativa a la notificación de acontecimientos adversos graves ocurridos en el centro
- Cuadernos de Recogida de Datos completos (si son en papel, suelen archivar de forma independiente) y queries (respuestas del investigador a dudas sobre datos recogidos en el CRD)
- Certificado de seguro
- Guías y Manuales específicos del estudio
- Documentación relativa a violaciones y desviaciones del protocolo ocurridas en el centro

Una vez finalizado el estudio, el monitor revisará el archivo maestro del ensayo del promotor para asegurarse nuevamente de que está completo y actualizado y prepararlo para su archivo definitivo, durante el periodo establecido, según la normativa vigente. Asimismo, efectuará una visita de cierre a cada uno de los hospitales participantes para asegurarse también de que el archivo del investigador contiene todos los documentos esenciales que deben conservarse tras la conclusión del ensayo, consolidar el archivo del investigador con otros documentos que se hubieran mantenido por separado durante la realización del estudio (p.ej. el archivo de farmacia) y preparar la documentación para su archivo definitivo. Asimismo, el monitor obtendrá el compromiso del investigador de conservar estos



documentos por el periodo establecido, según la normativa vigente y de informar al promotor en el caso de que cambie de hospital o si recibe una notificación de auditoría o inspección.

En ocasiones, si los hospitales no disponen de un lugar donde mantener los documentos esenciales por un largo periodo de tiempo, el promotor podrá gestionar un archivo externo para conservar estos documentos, pero solo podrá tener acceso al mismo el equipo investigador, no el personal del promotor.

En la Guía de Normas de Buena Práctica Clínica de la ICH, en el epígrafe 8, así como en un capítulo anterior de este libro, se detallan los documentos esenciales para la realización de un ensayo clínico, antes de comenzar la fase clínica del ensayo, durante la realización clínica del ensayo y después de completar o finalizar el ensayo.

Desviaciones y violaciones de protocolo

Las desviaciones o violaciones de protocolo se definen como un incumplimiento con el protocolo observado y documentado tras haber ocurrido el evento. Si, durante su actividad de monitorización, el monitor detectara alguna de ellas, deberá informar al investigador para que aplique las medidas correctoras necesarias, si fuera posible y re-entrenar al equipo investigador a fin de prevenir que vuelvan a repetirse.

En el caso de violaciones de protocolo, considerando generalmente como tales aquellas desviaciones que pongan o puedan poner en riesgo la seguridad de los pacientes incluidos en el ensayo, así como aquellas que afecten o puedan afectar a la validez e integridad de los datos o que resulten en una violación de los principios éticos, el monitor deberá informar inmediatamente por escrito al responsable nacional o internacional del estudio, según proceda, para que establezca las acciones correctoras a emprender y decida, si es el caso, como proceder con el paciente. Dependiendo del impacto de la violación de protocolo, el responsable del estudio junto con el responsable médico, pueden considerar más beneficioso para el paciente retirarle el tratamiento y realizar un seguimiento o, por el contrario, mantener el tratamiento, a pesar de esta desviación, por motivos de seguridad. Cualquier medida a adoptar o decisión sobre el paciente, deberá quedar documentada por escrito, así como el seguimiento hasta su resolución.



El monitor deberá documentar en los informes de monitorización las desviaciones y violaciones de protocolo detectadas en cada hospital y mantener un listado de las mismas. Este listado será proporcionado al final del estudio al equipo responsable del mismo (el responsable del proyecto a nivel global, el estadístico, el data manager, entre otros), para su evaluación durante la Reunión de Revisión de Datos (*Data Review Meeting*), en la que se discutirán estos casos y se decidirá en qué población se incluirán para el análisis estadístico. Asimismo, el listado de violaciones de protocolo deberá comunicarse a la Subdirección General de Inspección y Control de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

“El incumplimiento del protocolo, los PNT, la BPC y/o los requisitos legales pertinentes por un investigador/institución o por los miembros del equipo investigador conllevará una intervención rápida por parte del promotor para asegurar el cumplimiento” (Guía de BPC, 5.20.1).

“Si la monitorización y/o auditoría identifican un incumplimiento grave y/o persistente por parte de un investigador/institución, el promotor deberá finalizar la participación de dicho investigador/institución en el ensayo. Cuando finaliza la participación de un investigador/institución debido a incumplimiento, el promotor deberá comunicarlo rápidamente a las autoridades reguladoras” (Guía de BPC, 5.20.2).

Informes de monitorización

“El monitor deberá presentar un informe escrito al promotor después de cada visita al centro de investigación o después de cada comunicación relacionada con el ensayo” (Guía de BPC, 5.18.6, a)). Para estos propósitos, cada promotor dispone habitualmente de modelos estándar, para cubrir y documentar cada tipo de actividad de monitorización:

- Informes de Visita de Selección: Dirigidos a documentar la idoneidad de cada hospital pre-seleccionado para participar en el estudio en cuanto a aspectos organizativos, disponibilidad de recursos, experiencia y formación, potencial de reclutamiento, etc. Generalmente requiere aprobación del promotor para la participación de cada hospital.
- Informes de Visita de Inicio: Encaminados fundamentalmente a documentar la formación del equipo investigador en todos los aspectos relativos al protocolo, medicamento en investigación, procedimientos



del estudio, normativa vigente y BPC, así como la disponibilidad de todo el material y requisitos necesarios para la realización del estudio, previamente a iniciar el reclutamiento.

- Informes de Visita de Monitorización: Tras la inclusión del primer paciente y hasta el cierre de la base de datos. Su propósito es documentar la verificación por parte del monitor del cumplimiento con el protocolo y la normativa vigente, la veracidad e integridad de los datos recogidos, la adecuada obtención del consentimiento informado, así como el correcto manejo y almacenamiento de la medicación y el mantenimiento del archivo del investigador.
- Informes de Visita de Cierre: Tras la confirmación del cierre de la base de datos. Su objetivo es documentar que se ha verificado que todos los documentos esenciales se mantienen en el archivo del investigador, que éste se ha consolidado adecuadamente y obtener el compromiso del investigador de guardar estos documentos en un lugar seguro durante el periodo establecido.
- Informes de contacto telefónico: Se redactarán informes de cualquier contacto relevante con el equipo investigador.

“Los informes deberán incluir la fecha, el centro, el nombre del monitor y el nombre del investigador u otra persona con la que se contacte” (Guía de BPC, 5.18.6, b)).

“Los informes deberán incluir un resumen de los aspectos revisados por el monitor y sus comentarios referentes a todos los hallazgos o hechos, desviaciones o deficiencias relevantes, así como las conclusiones y acciones realizadas o a llevar a cabo y/o acciones recomendadas con el fin de garantizar el cumplimiento” (Guía de BPC, 5.18.6, c)). Previamente a cada visita, el monitor deberá revisar el informe correspondiente a la visita anterior para revisar acciones pendientes y que requieran un seguimiento durante la siguiente visita.

Los informes deberán ser revisados y estar firmados por un representante del promotor.

Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNTs), *Standard Operating Procedures (SOPs)*

El Real Decreto 223/2004, establece la responsabilidad del promotor de “establecer y mantener un sistema de garantías y control de calidad, con



procedimientos normalizados de trabajo escritos, de forma que los ensayos sean realizados y los datos generados, documentados y comunicados de acuerdo con el protocolo, las normas de Buena Práctica Clínica y lo dispuesto en este Real Decreto” (RD 223/2004, Art. 35, 3, a)). Esta responsabilidad ya aparecía reflejada en el apartado 5.1. de la Guía de Normas de Buena Práctica Clínica de la ICH.

Este requisito, afecta por tanto a cada una de las fases y actividades relacionadas con un ensayo clínico, incluyendo las actividades de monitorización, con el fin de garantizar que se realizan de forma uniforme y homogénea. Esto es especialmente importante en el caso de ensayos clínicos que incluyan varios centros en el país y aquellos de ámbito internacional que, frecuentemente, requieren la participación de distintos monitores.

Generalmente, el promotor dispone de Procedimientos Normalizados de Trabajo para las siguientes actividades relativas a la monitorización de ensayos clínicos:

- Obtención del acuerdo de confidencialidad de posibles investigadores
- Selección de centros
- Realización, revisión y aprobación de traducción de documentos
- Preparación, distribución y modificación de documentación para el Comité Ético y las Autoridades Sanitarias
- Creación, mantenimiento y consolidación del archivo maestro del ensayo clínico y del archivo del investigador
- Solicitud, manejo, dispensación, recuento y devolución de medicamentos en investigación
- Inicio de centros
- Enmiendas al protocolo y a la hoja de información al paciente o consentimiento informado
- Monitorización de centros
- Manejo de violaciones y desviaciones del protocolo
- Notificación de acontecimientos adversos graves
- Cierre de centros
- Fraude y mala práctica

Es frecuente que, además de estos procedimientos generales, se elaboren Manuales específicos de monitorización, para cada ensayo clínico, a fin de garantizar una mayor uniformidad, esencial a la hora de realizar las distintas actividades de monitorización.



Referencias bibliográficas:

- Declaración de Helsinki sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, aprobada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial.
- Normas de Buena Práctica Clínica – Guía Tripartita armonizada de la ICH (CPMP/ICH/135/95).
- Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados Miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.
- Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos (BOE num. 33, de 7 de febrero [RCL 2004, 325]).
- Directiva 2005/28/CE de la Comisión de 8 de abril de 2005 por la que se establecen los principios y directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos productos.
- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (BOE 178, de 27 de julio de 2006).

Capítulo 10 Seguimiento de ensayos clínicos

Cristina Avendaño Fernández

Gerente del Departamento de Ensayos Clínicos.

Fundación para la Investigación Biomédica.

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid.

Esquema del capítulo

- Introducción
- Composición de las partes implicadas en el seguimiento
- Desarrollo del seguimiento interno
- Etapas del ensayo clínico
 - Inicio del ensayo clínico
 - Inclusión del paciente en el ensayo clínico
 - Periodo de tratamiento y seguimiento
 - Monitorizaciones
 - Auditorías e inspecciones
 - Periodo de finalización
- Referencias bibliográficas



Introducción

Una vez obtenido el dictamen favorable del ensayo clínico por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), autorizado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y por la Dirección del Centro hospitalario, no sabemos cómo y en qué condiciones reales se lleva a cabo la investigación en el centro.

El seguimiento directo de la marcha de los ensayos clínicos es una parte fundamental más a tener en cuenta. Existen dos tipos de seguimiento, por un lado el que se realiza a través de la monitorización que desempeñan los monitores de ensayos clínicos del promotor o de la organización de investigación por contrato (CRO) y por otro lado el que se hace desde el centro hospitalario.

Con la entrada en vigor del RD 223/2004 por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos y se establecen los requisitos para su realización, entre las disposiciones generales encontramos las responsabilidades y funciones del promotor y CEIC. Una de las funciones del CEIC es el seguimiento de los ensayos desde su inicio hasta la entrega del informe final.

El seguimiento del ensayo clínico está muy bien definido y estructurado para el promotor a través de la figura del monitor de ensayos clínicos, pero por parte del centro todavía queda mucho por hacer ya que el único posible seguimiento que se viene haciendo hasta ahora es revisar y archivar los informes periódicos que envían el promotor y los investigadores al CEIC, sin poder comprobar que lo que comunican es totalmente correcto.

El propio centro a través del apoyo de la Dirección y de la Fundación de Investigación Biomédica, debería impulsar realizar el seguimiento no sólo a través de los informes que recibe el CEIC, sino internamente a través de personal cualificado (monitores internos) que compruebe cómo se va desarrollando la investigación, que realicen un seguimiento de los pacientes que se recluten y que actúen de nexo y sirvan de apoyo, al equipo investigador, al CEIC y al monitor externo.

De esta manera podemos añadir otro control de calidad en la realización del ensayo, suponiendo una garantía extra para el centro con respecto a la marcha del ensayo en sí, entendiendo como calidad, la verificación del cumplimiento del desarrollo del estudio según se describa en el protocolo del ensayo clínico, de acuerdo a las normas de Buena Práctica Clínica, a la normativa vigente y velando por la protección, seguridad y bienestar de



los pacientes en todo momento. El seguimiento lo podemos definir como una vigilancia continuada de la ejecución de un ensayo clínico, para asegurarse de que se desarrolla de acuerdo al protocolo del estudio.

Viendo la importancia que tiene el centro en realizar el seguimiento interno procedemos a describir a continuación, cómo lo hemos hecho en nuestro caso a través de los monitores de ensayos clínicos internos.

Composición de las partes implicadas en el seguimiento

Por parte del centro hospitalario, por un lado participa el equipo investigador, compuesto generalmente por el investigador principal y co-investigadores y su equipo colaborador.

El personal colaborador del centro que puede intervenir en la realización de un ensayo clínico y sus funciones principales o más habituales pueden ser:

- Servicio de enfermería: extracción de muestras, procesamiento y envío a un laboratorio central. También administración de tratamientos o electrocardiogramas.
- Servicio de farmacia: custodia, recepción, preparación y dispensación de los medicamentos del ensayo. Aleatorización del tratamiento. Control y trazabilidad de los lotes. Registro de temperatura y mantenimiento de stock. Devoluciones y destrucción.
- Servicio de radiología: pruebas radiológicas informadas, copias de CDs u otro tipo de soporte. Diagnóstico y reevaluación de la enfermedad.
- Servicio de anatomía patológica: biopsias u otro tipo material/tejido para diagnóstico y reevaluación de la enfermedad.
- Unidad de ensayos clínicos o servicio de farmacología: apoyo para realizar estudios de farmacocinética.

Estos servicios colaboradores variaran en función de las necesidades de cada ensayo clínico. Por otro lado y pertenecientes también al centro tendríamos a los monitores de ensayos clínicos internos que informaran al CEIC siempre que lo necesite.

Por parte del promotor, el monitor de ensayos clínicos externo perteneciente al propio promotor o a la CRO contratada.

Los monitores de ensayos clínicos que pertenecen al promotor o a la CRO, monitores externos, realizan un continuo seguimiento de la marcha del estudio, dando apoyo a los investigadores y gestionando toda la docu-



mentación que se va generando por la inclusión de pacientes. Comprueban la recogida de datos por parte del investigador en la historia clínica, transcritos a su vez en los cuadernos de recogida de datos del ensayo clínico y trasladan los formularios de los datos obtenidos para que se realice el análisis correspondiente. Revisan la comunicación de los acontecimientos adversos graves e inesperados. Confirman minuciosamente que todas las comunicaciones y acontecimientos quedan reflejados, recogidos, informados y archivados dentro de la documentación de la investigación.

Con la monitorización externa el promotor verifica el seguimiento directo del desarrollo del ensayo clínico, los pacientes que se incluyen en el ensayo y que los datos que generan se recogen adecuadamente para garantizar su fiabilidad y reproducibilidad. Se aseguran de la aplicación de las normas de Buena Práctica Clínica, cumpliendo con la parte metodológica, ética y legal del protocolo, pero el centro para verificar también que se está realizando esa monitorización, necesitará a los monitores internos quienes comprobarán cómo se está llevando a cabo esa investigación, la existencia de los pacientes incluidos y su evolución en el mismo manteniendo siempre la más estricta confidencialidad cumpliendo con la Ley orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal y la Ley 41/2002 de autonomía del paciente.

Desarrollo del seguimiento interno

El seguimiento interno permite al CEIC conocer la evolución y desarrollo del ensayo clínico en su centro, por lo que de una manera activa podrá saber en cualquier momento la situación real del ensayo. A través de los monitores internos, si ocurriese algún problema relevante, podrían tomar la decisión que considerasen más oportuna o incluso reevaluar el ensayo y ponerse en contacto con el investigador y promotor para comunicarles las nuevas decisiones.

Los monitores internos, supervisarán el desarrollo de la marcha de todos los ensayos clínicos, informando al CEIC en el momento que éste lo solicite y además sirven de apoyo a los investigadores actuando de intermediarios entre el promotor y el centro.

También existe otro tipo de monitor, que a mi entender es especialmente importante a la hora de llevar a cabo un ensayo clínico y éste es el data manager o coordinador de ensayos clínicos. Algunos investigadores cuen-



tan con este tipo de personal cualificado, formando parte del equipo investigador, facilitando parte de la labor administrativa de recogida de datos a lo largo de la investigación.

Los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano cada vez son más complejos y laboriosos a la hora de recoger datos, por eso los data manager descargan en gran medida a los investigadores de estas tareas pudiendo centrarse realmente en la relación médico-paciente cumpliendo perfectamente con la parte asistencial y metodológica del protocolo.

Gracias a la figura del monitor interno se puede coordinar de una manera más sencilla la ejecución del ensayo clínico, ya que al estar ubicado en el propio hospital puede ayudar en algún asunto puntual tanto al personal del centro como al monitor externo. Puede ayudar desde la localización del investigador, co-investigador, data manager o servicios colaboradores como farmacia, enfermería o radiología entre otros hasta la localización del monitor externo o algún otro miembro del equipo del promotor/CRO. También pueden centralizar ciertos aspectos locales como la disposición de los valores normales de los diferentes laboratorios de análisis y sus certificados de calidad actualizados, que son imprescindibles para la validación de los datos recogidos en los CRD.

Durante el transcurso del ensayo pueden suceder diferentes trabas, cuestiones o problemas que se pueden detectar o abordar desde distintas perspectivas; equipo investigador, paciente, monitor externo e interno y CEIC y de las que intentaremos se resuelvan lo antes posible.

Etapas del ensayo clínico

Una vez que el promotor presenta el protocolo con todos sus requisitos y el CEIC de referencia emite el dictamen favorable, desde el centro tendríamos en cuenta los aspectos locales específicos (colaboradores, pruebas extraordinarias si las hubiese, etc.) para su desarrollo.

A continuación se firmará el contrato de ensayo clínico, entre la Fundación para la Investigación Biomédica del centro, el promotor y el investigador y se emite la conformidad por parte de la Dirección del Centro. A partir de este momento en cuanto el promotor disponga de la autorización de la AEMPS podrá abrir el centro y empezar el reclutamiento de pacientes.

Una de las trabas más habituales y cuestionables a la hora de que la Dirección del hospital apruebe la realización de un ensayo clínico en sus



instalaciones, es que el promotor no aporte la medicación del ensayo clínico. Dicha medicación está compuesta por la experimental, la control y los placebos si los hubiera. Cierta tipo de promotores asumen directamente sin previo aviso que será el hospital quién financie la medicación de esa investigación, pero no se dan cuenta de que en la mayoría de los casos esto es inviable porque el gasto farmacéutico que genera en ocasiones es desmesurado y el hospital no pueden asumirlo. Esta situación hace que se paralice o se retrase la puesta en marcha del ensayo pudiéndose solucionar a priori. Tal vez, para no entorpecer el inicio del ensayo clínico en un hospital el promotor debería tener en cuenta este aspecto y trasladarlo previamente a la Dirección del Hospital o Fundación de Investigación Biomédica, evitando así malentendidos y pérdida de tiempo para todas las partes.

Inicio del ensayo clínico

El seguimiento del ensayo clínico puede comenzar dependiendo del punto de vista en distintos momentos, desde que es autorizado por la AEMPS y previamente informado favorablemente por el CEIC (si actúa de local) y el dictamen único del CEIC de referencia, desde la inclusión del primer paciente en el ensayo o desde la apertura de un centro. El que hemos tomado nosotros como referencia para realizar el seguimiento interno es desde la apertura del centro, momento en el que el promotor realiza la **visita de inicio** con el investigador principal y su equipo colaborador, con el servicio de farmacia y con los monitores internos que dependen de la Fundación de Investigación Biomédica. En esta visita el promotor proporciona todo el material necesario para comenzar el ensayo clínico, desde el material para el reclutamiento, los cuadernos de recogida de datos, el archivo del investigador hasta la entrega de la medicación correctamente identificada, como muestras de ensayo clínico al servicio de farmacia.

La buena comunicación y entendimiento entre todas las partes que van a intervenir en la realización y seguimiento de la investigación, es fundamental para un correcto desarrollo, por eso en el momento de la visita de inicio lo ideal es que coincida todo el personal involucrado en esa investigación.

A partir de este momento en el centro ya se pueden reclutar pacientes.

- El **periodo de reclutamiento** de un ensayo clínico es vital para conseguir los objetivos y expectativas del estudio. Este período viene definido de antemano por el promotor, con una fecha de inicio y otra de finali-



zación. Se estima que durante este periodo puedan alcanzar el número necesario de pacientes para poder hacer el análisis y obtener unos resultados. Cuando el reclutamiento no es el esperado y es inferior se complica el objetivo del ensayo, provocando en algunas ocasiones una modificación de la duración, ampliando el período de reclutamiento o en el peor de los casos, pudiendo incluso finalizar anticipadamente y cerrar prematuramente el ensayo clínico. Si el ritmo de inclusión es bueno se alcanzaría el número esperado de pacientes o incluso a veces puede ser más rápido de lo esperado y podría terminar antes del fin de reclutamiento planificado.

Los monitores internos estarán observando, durante este periodo si se alcanza el número de pacientes que ha estimado reclutar el investigador.

En el caso de que el reclutamiento este siendo más lento del esperado, es importante que el personal investigador siga motivado en la búsqueda de sujetos a participar. A veces, tras varios fallos de selección y la dificultad de que los pacientes cumplan con todos los criterios de selección, debido generalmente a la complejidad del ensayo o a la dificultad de encontrar un candidato, se hace complicada la motivación e implicación de los investigadores. Una de las estrategias para intentar motivarles es hacer visitas de motivación, repasando de nuevo el protocolo y los puntos más complejos, facilitándoles trípticos, resúmenes, etc. Aún así, es posible que el promotor realice algún cambio en el protocolo del ensayo, dando lugar a una modificación que pueda ser relevante o no y que será evaluada por el CEIC. Esto entorpece y retrasa alcanzar el objetivo del ensayo y si continua igual el bajo reclutamiento tras haber realizado los cambios oportunos, el promotor podría optar por cerrar el centro que peor vaya para abrir otro presentando otra enmienda al protocolo de ampliación de centro enlenteciendo todavía más el ensayo. Si el reclutamiento fuese bajo en todos los centros el promotor podría definitivamente suspender el ensayo y cancelar por completo la realización del ensayo clínico.

Los monitores internos estarán al tanto de la situación real del reclutamiento y verán si se puede tomar alguna medida que pueda ayudar para colaborar y favorecer el reclutamiento en el centro.

Las causas más habituales que hemos encontrado debidas a un bajo reclutamiento son: inicio tardío del centro, dificultad de encontrar candidatos que cumplan todos los criterios de selección, complejidad del estudio, desmotivación del personal, problemas de seguridad del fármaco, participación por compromiso o por prestigio, sobrecarga asistencial, cambio de investigador.



Inclusión del paciente en el ensayo clínico

Este momento es especial por varios motivos y quizás el más importante es por la libertad de elección y voluntariedad del propio paciente en su decisión de participar en el ensayo clínico. Es un momento en el que se pretende que se le dedique el tiempo necesario, en el que investigador y paciente mantienen un diálogo sobre la enfermedad que padece o que se le ha diagnosticado, su evolución y las posibles alternativas de tratamiento. Es un momento en el que el investigador debe explicarle que su participación es totalmente voluntaria, pudiendo retirarse en cualquier momento sin que ello repercuta en sus cuidados médicos posteriores. Además debe conocer que su participación en el estudio es confidencial, que se le asignará un código para que el promotor no le pueda identificar y que el tratamiento de sus datos se manejarán conforme a la Ley orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal y que podrá ejercer su derecho de rectificación, cancelación u omisión de datos. Por tanto, el paciente será quien decida sobre su tratamiento y no el médico.

Actuando según las normas de Buena Práctica Clínica y según describa el protocolo, el investigador seleccionará al posible candidato informándole en un lenguaje comprensible de lo que es la investigación, el objetivo de la misma y las alternativas de tratamiento que existen. Se le entregará la hoja de información al paciente, donde viene recogida toda la información de la investigación y que previamente ha aprobado el CEIC. Una vez que se le ha planteado al paciente la participación en el ensayo, se le haya respondido a todas sus dudas, lo haya meditado y entendido, entonces es cuando se formalizaría su participación con el consentimiento informado por escrito, firmado y fechado por las dos partes; investigadora y paciente o representante legal.

Además de los monitores externos, el centro a través de los monitores internos revisará la inclusión del paciente en el ensayo. Comprobarán que el investigador lo ha registrado en la historia clínica, que existe y que está correctamente cumplimentado por las partes. Cada parte, habrá rellenado de su puño y letra su nombre, fecha y firma y al paciente se le habrá entregado una copia. Si hubiera nuevas versiones posteriores a la inicial también se comprobaran con el fin de verificar su continuidad en el ensayo.

Al monitorizar el consentimiento informado nos hemos encontrado varias situaciones, desde que está todo correcto hasta algunos errores o falta de cumplimentación de algún dato como por ejemplo: que faltaba o



la fecha del investigador o la del paciente, no coincidían las fechas (suele ser confusión de escritura del año vigente) o no habían anotado en la historia clínica el día que firma e inicia el paciente su participación en el ensayo y a veces faltaba la firma del investigador. Tras detectar estas deficiencias hacemos el seguimiento de las mismas hasta que se subsanen.

Periodo de tratamiento y seguimiento

El paciente ya ha otorgado su consentimiento para la participación en el estudio y ahora llega el momento de poder realizar las pruebas requeridas por el protocolo, para ver si cumple con los criterios de inclusión y no con los de exclusión. A veces este periodo puede durar incluso un mes y suele denominarse periodo de screening o de selección. Hasta que no tengamos todos los resultados no sabremos si finalmente podrá participar. Cuando ya sabemos si definitivamente cumple los criterios de selección y pasa a ser paciente de ensayo, se le asignará el tratamiento y un código de identificación para que no se le pueda identificar más que por el equipo investigador. El investigador tendrá una hoja donde identificará a sus pacientes con sus códigos y esta quedará archivada.

Ahora los pacientes comenzarán su tratamiento y se programarán las visitas al centro según describa el protocolo, por lo tanto nos podemos hacer una idea de la duración estimada del paciente en el ensayo y de las visitas presenciales que realizará, tanto de tratamiento como de seguimiento, siendo éstas últimas a veces telefónicas.

El calendario se programará a partir del día 1, que será el día que reciba la primera administración de la medicación y a partir de aquí se realizará el seguimiento del cronograma que marque el protocolo con los diferentes procedimientos y evaluaciones clínicas o de laboratorio que habrá que realizar.

Monitorizaciones

La **monitorización** según las guías de BPC de las ICH, se define como: acto de vigilancia del progreso de un ensayo clínico y de asegurar que el mismo es realizado, registrado e informado de acuerdo con el protocolo, los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNTs), la Buena Práctica Clínica (BPC) y los requisitos reguladores pertinentes.



Los **objetivos** de la monitorización de un ensayo son verificar que:

- a) Los derechos y bienestar de los sujetos humanos están protegidos.
- b) Los datos obtenidos en el ensayo son exactos, completos y verificables con los documentos fuente.
- c) La realización del ensayo está de acuerdo con el protocolo y las enmiendas aprobadas, con la BPC y con la normativa vigente.

También define, los **documentos fuente**, que son todos aquellos documentos originales, datos y registros que forman parte de la historia clínica del paciente y los **datos fuente** que son toda la información contenida en los archivos originales y las copias certificadas de los archivos originales referente a hallazgos clínicos, observaciones u otras actividades del ensayo clínico que son necesarias para la reconstrucción y la evaluación del ensayo. Los datos fuente están contenidos en los documentos fuente (los archivos originales o las copias certificadas).

La monitorización hace una revisión exhaustiva de los datos recogidos en el **CRD** (cuaderno de recogida de datos), y los datos que aparecen en los documentos fuente (historia clínica, TAC, analíticas) que son origen de esos datos. El CRD es un documento diseñado para registrar toda la información requerida por el protocolo y concerniente a cada sujeto de estudio, además podemos encontrarlo de varias formas, ya sea electrónico o en papel.

Otro de los objetivos fundamentales de la monitorización consiste en verificar que los datos de la investigación van a servir para el progreso científico. La monitorización hace que el ensayo clínico se lleve a cabo con “calidad documentada”.

El monitor interno establece un plan de seguimiento y de monitorización con el monitor externo, en el que desde la visita de inicio al centro intercambian sus datos de contacto, y revisan los datos generales del protocolo como si el estudio es multicéntrico o unicéntrico, si es nacional o internacional, el periodo de reclutamiento, el diseño y metodología del estudio, la duración, aleatorización, ramas de tratamiento, objetivos y la comunicación de acontecimientos adversos. También revisan, si hubiese que considerar algún aspecto local de nuestro centro, como cesión de material durante la realización del estudio, por ejemplo algún ordenador, nevera, electrocardiogramas, etc. o incluso que el monitor interno facilite los valores normales de laboratorio y sus certificados de control de calidad.

Cuando el monitor externo concierte una visita de monitorización con el investigador, quedará en avisar al monitor interno, de tal manera que



éste pueda organizarse y acudir para realizar la monitorización interna.

Aún así, el monitor interno también puede realizar su seguimiento directamente con el investigador.

Por tanto, el monitor interno podrá realizar el seguimiento desde el centro e informar al CEIC cada vez que este lo necesite.

En estas visitas de monitorización, el monitor interno comprueba la inclusión de los pacientes que hayan entrado hasta ese momento y su evolución según el calendario de visitas realizadas. Hacemos coincidir nuestra monitorización con la del monitor externo porque así podemos tener una visión global del desarrollo del ensayo, ya que se hace coincidir al mismo tiempo: al monitor externo, las historias clínicas de los pacientes, los cuadernos de recogida de datos, el archivo del ensayo, el investigador (aunque no es imprescindible que coincida porque se puede contactar con el investigador en cualquier otro momento), data manager si lo hubiera y farmacia.

En estas visitas es cuando nos informamos de la situación real del ensayo, de las condiciones en las que se está desarrollando y si hay algún problema o de lo contrario todo va desarrollándose según lo esperado

En la **monitorización interna** se revisa principalmente:

- Comprobar el archivo del investigador con los documentos esenciales archivados: informe favorable del CEIC, autorización de la AEMPS, contrato y seguro, conformidad de centro. Si hubiera enmiendas, que estén notificadas al CEIC y su informe favorable. Compromiso del investigador, delegación de funciones a los colaboradores, y sus curriculum vitae. La hoja de información al paciente y consentimiento informado y sus versiones posteriores si las hubiera.
- El estado de reclutamiento: en la primera visita revisamos la inclusión de los pacientes a través de los consentimientos informados y verificamos que esté todo cumplimentado y documentado en la historia clínica. En las posteriores visitas tendremos en cuenta si sigue abierto o si se ha cerrado verificando la fecha real del cierre y los pacientes reclutados finalmente en el centro por el investigador.
- Se comprueba la correcta inclusión del paciente, porque a veces después del periodo de screening o selección el paciente no cumple con algún requisito por lo que no es elegible y no puede participar en el ensayo. Habrá que comunicárselo y retirarle del estudio. Esto se denomina fallo de screening o de selección. Este momento es importante a la hora de monitorizar para detectar e intentar evitar sesgos de selección.



- Asignación e inicio del tratamiento. El servicio de farmacia llevará un control del registro, almacenamiento, dispensación y devolución o destrucción de los medicamentos de la investigación. Dispondrá de los códigos de aleatorización y podrá controlar la trazabilidad que le corresponda a cada paciente de las muestras del ensayo clínico. Los monitores internos comprueban con su monitorización los pacientes incluidos, su código y el número de dispensaciones de visitas realizadas por paciente con sus correspondientes tomas o ciclos de tratamiento hasta el momento.
- Programación del calendario de visitas por paciente y cumplimentación del cuaderno de recogida de datos (CRD).
- Visitas realizadas, evolución y permanencia en el estudio. El paciente puede finalizar el ensayo realizando todas las visitas por lo que consideramos que es paciente completo y si acabase antes independientemente del motivo lo consideramos como paciente incompleto. Siempre revisamos que se le programe y realice la visita de seguridad a no ser que haya fallecido.
- Farmacovigilancia y seguridad del paciente: revisión de los posibles acontecimientos adversos graves e inesperados, notificación, comunicación y desenlace. Relación de causalidad o no con el medicamento en investigación. Comunicación por parte del investigador al CEIC en casos graves.
- Detección de posibles incidencias: medicación, CRDs electrónicos, o desviaciones del protocolo.

Tras la visita, el monitor interno elabora un informe de monitorización sobre la situación del ensayo en ese momento.

En las siguientes visitas volvemos a revisar la situación actual del ensayo. Si ya se ha cerrado el reclutamiento entonces ya no habrá más pacientes en el centro y por lo tanto podremos medir el grado de reclutamiento de nuestro investigador, es decir, si ha alcanzado el número de pacientes que estimó al inicio del ensayo.

Si sigue abierto, entonces tendremos que ver hasta cuándo permanecerá abierto por si cambia la fecha con respecto a la inicialmente prevista.

Entre las **desviaciones** encontradas por los **monitores internos** más comunes podemos destacar:

- Documentos fuente: falta de algún documento original, datos y registros que forman parte de la historia clínica del paciente. Ilegible la



escritura del investigador o colaboradores. A veces hay que reflejar o añadir, **notas de archivo (NTF)** que son un documento que provee información adicional o clarificación sobre: cómo y quién obtuvo la información. Discrepancias de información, incompleta o perdida. Las NTF son consideradas información fuente y deben ser firmadas y fechadas por el miembro del equipo que los genera. No son un reemplazo de los reportes a las entidades regulatorias en caso se hubiese producido una desviación o violación al protocolo.

- Consentimiento informado: falta de alguna fecha, del nombre completo o incluso que el investigador ha escrito también el nombre del paciente, falta la firma del investigador, letra ilegible, no escrito en el documento fuente la fecha en la que el paciente decide participar en el ensayo. Pegatinas del hospital con los datos del paciente pegadas en el propio consentimiento (falta de confidencialidad).
- En cuanto a la falta de adherencia al protocolo: las visitas puede que no se haya realizado alguna en el día estimado teniendo en cuenta el margen permitido, falta de pruebas analíticas o diagnósticas a solicitar según los procedimientos del protocolo en una visita o incluso reclutamiento inadecuado del paciente por no cumplir con algún criterio de selección (por ejemplo porque el resultado de alguna prueba se encontraba en el límite que marcaba algún criterio). Rama de tratamiento o n° de aleatorización mal asignado.
- En cuanto al archivo del investigador: falta del contrato, seguro o autorización de la AEMPS o CEIC. Deficiencia o desorden de algunos de los documentos esenciales tales como la hoja de firmas del personal del ensayo y listado de colaboradores con sus funciones, las nuevas versiones de la hoja de información al paciente, las aprobaciones de las enmiendas por el CEIC y la firma del investigador conociendo y aceptando dicha enmienda, ubicación de los consentimientos informados, que bien se quedan formando parte de la historia clínica del paciente o bien los archivan en este archivo del investigador. Falta de registro y/o comunicación de los acontecimientos adversos graves e inesperados. Falta de correspondencia enviada por el monitor como cartas e informes de monitorización.
- Permanencia del paciente en el estudio: entre las causas más habituales por las que no finaliza un paciente, nos encontramos con algún sesgo de selección (no elegible), desviación mayor, evaluación de la



respuesta terapéutica y si es inadecuada el investigador puede decidir discontinuar su participación en el ensayo, acontecimiento adverso grave, pérdida de seguimiento, o retirada de consentimiento.

- Las del CRD como falta de de cumplimentación de datos en general o puntuales, falta de alguna visita y por tanto registros incompletos, errores de transcripción de datos de la historia clínica al CRD. Esta falta de datos o errores en el CRD generan al promotor en su base de datos una serie de inconsistencias o incongruencia denominadas “queries” y que el investigador tendrá que resolver. Para ello hay que contrastar la información de los documentos fuente con los datos del CRD de tal manera que se resuelva el esta incongruencia y la base de datos quede lo más depurada posible para el análisis estadístico. También podemos encontrarnos con que falta la lista del personal autorizado para rellenar los CRD.
- La medicación puede haber llegado al servicio de farmacia con etiquetado defectuoso o la recepción en mal estado, temperatura inadecuada, falta de stock, errores de contabilidad, de registro o de lotes.

Entre las demandas o aportaciones que hemos recogido de los propios **investigadores**, y que hemos detectado, las que más se repiten son:

- Falta de espacio para almacenar los CRDs ya que a veces hay incluso dos archivadores por cada paciente, espacio para monitorizar, espacio para mantenimiento del archivo una vez finalizada la investigación.
- A veces la relación entre investigador y monitor no es muy cordial.
- Falta de apoyo por parte de la Institución o la Fundación.
- Problemas de realización cuando se trata de investigación independiente.
- Problemas con servicios colaboradores o descoordinación entre los implicados.
- Sobrecarga de trabajo administrativo del propio ensayo o sobrecarga asistencial y falta de tiempo.
- Gran cantidad de resolución de queries (incongruencias) o incluso repetidas en ocasiones y tienen que volver a resolver la misma querie.
- Comunicación de acontecimientos adversos: a veces no tienen forma de enterarse por ingresar por urgencias e ingresar en otro servicio médico y el paciente no avisa de que está participando en un ensayo clínico. Falta de algún sistema de gestión de seguridad para los pacientes en el centro.



Por parte de los **monitores externos** nos encontramos con:

- Poca disponibilidad del investigador.
- CRDs sin completar el día de la visita de monitorización.
- Zona para monitorizar, falta de documentos fuente para monitorizar.
- Poca motivación y reclutamiento bajo.
- Complejidad y diferencias de funcionamiento interno entre hospitales.

Desde el hospital habría que apoyar a los investigadores para que pueda realizarse investigación de calidad. Entre los apoyos más directos estaría la disponibilidad de personal cualificado como los monitores internos y data managers que son profesionales sanitarios, con una buena formación y conocimiento en normas de Buena Práctica Clínica y legislación aplicable.

Por otra parte, los promotores también deben asegurarse de que el personal contratado, propio o de la CRO, tenga una buena formación y conocimiento de los requerimientos administrativos y legales además de las normas de BPC, porque desde el centro nos encontramos con casos en los que no conocen procedimientos de puesta en marcha, de funcionamiento de dictamen de CEICs o de las normas de BPC.

Auditorías e inspecciones

Durante o al finalizar el ensayo clínico puede realizarse alguna auditoría por el promotor, bien al propio promotor/monitor/CRO y al centro/investigador. Las autoridades sanitarias pueden inspeccionar tanto al promotor/CRO como al centro incluyendo las instalaciones, investigador, CEIC y farmacia. La diferencia más clara es que las auditorías, son un control de calidad que verifica que la realización del ensayo se realiza conforme a las normas de Buena Práctica Clínica y detecta los errores producidos para corregirlos y para que en próximos estudios clínicos se mejore su aplicación y no se repitan, mientras que las inspecciones además tienen la capacidad de sancionar en función de las infracciones que se cometan como viene contemplado en la Ley 29/2006, de garantías y uso racional de medicamentos de uso humano.

Suelen realizarse cuando ha ocurrido un cierre prematuro del ensayo que generalmente tiene que ver con la seguridad de la nueva molécula o medicamento.

Cuando los monitores internos realizan su seguimiento y monitorización en cierta medida también están realizando una auditoría que como ya



hemos comentado se trata de una mejora de la calidad con que se lleva a cabo el ensayo clínico.

Las auditorías e inspecciones son una herramienta básica para evitar los fraudes que se han producido a lo largo de la historia, desde invención de pacientes y sus datos hasta distorsión de la información o monitorizaciones inexistentes entre otras.

Periodo de finalización

Al finalizar el paciente el tratamiento y el seguimiento, el monitor termina de monitorizar todos los datos recogidos en los CRDs para poder transmitirlos y que se pueda cerrar la base de datos para realizar el análisis final de los resultados. Mientras se van recopilando los datos de todo el estudio, saltan preguntas dudosas de algún registro, **queries** y hasta que éstas no estén resueltas por los investigadores no se puede proceder al análisis estadístico final.

Mientras tanto, los monitores realizan la **Visita cierre del centro**, en la que recogen todo el material proporcionado, reducen al máximo los documentos que deben permanecer durante un tiempo como el archivo del investigador, recogen los CRDs, retiran la medicación sobrante o se procede a su destrucción, etc.

Los monitores externos informan a los monitores internos sobre cuándo se realiza la visita de cierre, por si estos pudieran acudir para supervisar la visita.

Tras la visita de cierre, el seguimiento interno por parte del centro finalizaría en cuanto al seguimiento de la marcha del estudio y de los pacientes incluidos pero quedaría pendiente de la recepción del resumen del **Informe Final**, que a veces puede tardar hasta un año.

Una vez finalizada la realización del ensayo clínico, el promotor notificará a las autoridades pertinentes en el plazo de 90 días el fin del estudio. En caso de terminación anticipada en el plazo de 15 días enviará un informe con los datos obtenidos hasta el momento de su conclusión anticipada, así como los motivos de ésta, y en su caso las medidas adoptadas en relación con los sujetos participantes en el ensayo.

Mientras el promotor elabora su Informe final, el monitor interno emite un informe final de cierre por parte del monitor interno en el que se describe un resumen del ensayo y de la evolución de los pacientes, haciendo espe-



cial mención en si completaron el estudio según protocolo o finalizaron anticipadamente y si esto fue por algún motivo de seguridad. También contemplan las posibles desviaciones y si ocurrieron acontecimientos adversos graves y su desenlace. Además, si fuese oportuno también podrían emitir un informe económico y proceder a la facturación final del ensayo.

Unifican toda la documentación de seguimiento generada del ensayo clínico: contrato, conformidad centro, informes de monitorización clínicos y económicos e informe de cierre y almacenan el expediente en un archivo de pasivo.

En cuanto al **análisis estadístico**, en ocasiones se ha detectado que la calidad de los datos era parcial por lo que disminuía la fiabilidad de los resultados y las conclusiones del estudio. Entre los hallazgos e irregularidades más habituales tenemos: falta del consentimiento informado, registro inadecuado de datos, errores de seguimiento del protocolo (visitas o procedimientos), historias clínicas no disponibles e incumplimiento de responsabilidades.

Una vez realizado el análisis, el promotor procede a la elaboración del Informe final con los resultados obtenidos (a veces no lo hacen en el plazo estimado y habría que hacer un seguimiento) y por último debe publicar los resultados del ensayo.

Tal vez, los monitores internos podrían desarrollar alguna estrategia para verificar que en un tiempo el promotor envía el informe final y además publica los resultados del mismo.

El tema de la **publicación de los resultados** queda un poco ambiguo en el sentido de que por nuestra normativa deben publicarse los resultados del ensayo clínico, tanto si son positivos como si son negativos, pero la norma no establece un período concreto para la publicación. En este sentido parece que los promotores están haciendo un esfuerzo por comunicarlos, algunos cuelgan en Internet en su página Web los resultados o también a través de plataformas como por ejemplo ClinicalTrials.gov, Plos Hub for Clinical trial, la biblioteca Cochrane Plus Iberoamericano. Pero aún así, no estamos del todo seguros de que se publique todo y por lo tanto hasta que no estén estos resultados al alcance de todos los profesionales sanitarios de una forma segura, no podrán realizar una búsqueda bibliográfica completa o tener la certeza necesaria para determinar según la evidencia científica encontrada, el mejorar tratamiento, seguro y eficaz para prescribir a su paciente.



Referencias bibliográficas:

- Real decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.
- Real decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.
- Guía de BPC de la Conferencia Internacional de Armonización (International Conference on Harmonisation, ICH) (CPMP/ICH/135/95)
- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008.
- <http://www.aemps.es/>
- Ensayos Clínicos en España. Aspectos científicos, bioéticos y jurídicos.

Capítulo

11

Gestión de muestras en investigación clínica

Concepción Martínez Nieto

*Miembro CEIC. Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de la Princesa.
Madrid.*

Esquema del capítulo

- Introducción
- Etapas en el desarrollo del ensayo clínico
- Visita de selección
- Visita de inicio
- Recepción de la medicación
- Conservación de las muestras
- Prescripción de muestras
- Dispensación de muestras
- Manipulación o elaboración de muestras
- Reetiquetado
- Devolución de muestras
- Destrucción de muestras
- Monitorizaciones
- Visita de cierre
- Archivo de documentación
- Anexos
- Referencias bibliográficas



Introducción

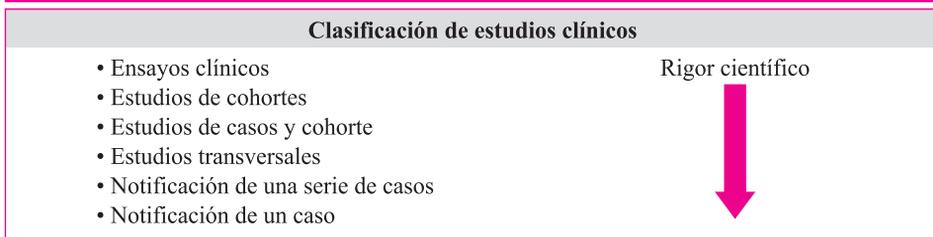
El incremento constante en la demanda de servicios de calidad en el ámbito de la salud y el coste de los recursos hacen necesaria una evaluación de las intervenciones con objeto de orientar y limitar el empleo hacia aquellos que hayan demostrado su efectividad, reduciendo riesgos y costes innecesarios.

En el ámbito del medicamento, antes de aprobar un nuevo fármaco para su prescripción y empleo de la población general, debe haberse ensayado su eficacia, comprobada su seguridad y ser comparado con las terapias disponibles.

Además con la aparición constante de nuevos y cada vez más potentes agentes terapéuticos, de nuevas formas farmacéuticas, es necesario la evaluación crítica de la bibliografía científica y realizar investigación metodológica independiente.

Existen diversas estrategias de investigación, que se pueden clasificar según el valor de cada uno de ellos: notificación de un caso; notificación de una serie de casos, estudios transversales, estudios de casos y controles; estudios de cohortes y ensayos clínicos. (Figura 1)

Figura 1. Clasificación de estudios clínicos.



La investigación con nuevos fármacos se inicia con estudios preclínicos, que proporcionen una base sólida para demostrar que un determinado fármaco proporciona beneficios terapéuticos que justifiquen la investigación en seres humanos y realizar ensayos clínicos.

Los ensayos clínicos se definen, según el artículo 2 del Real Decreto 223/2004, como “toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o para detectar las reacciones adversas, y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia”; Un medicamento en investigación según el RD se define como “forma



farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada o para obtener más información sobre un uso autorizado”.

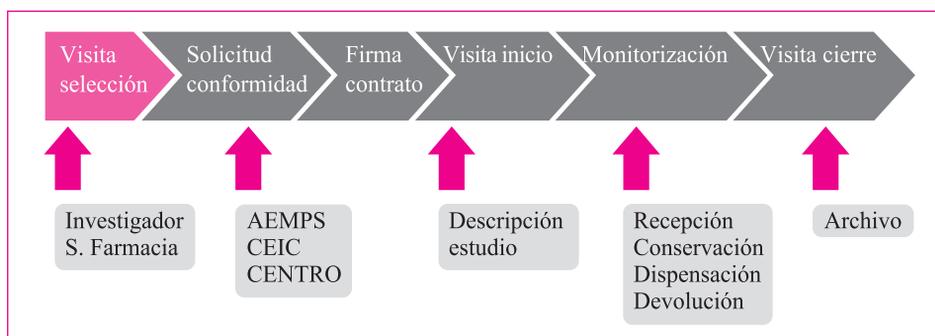
La investigación clínica exige la constitución de equipos interdisciplinarios que permiten conseguir un desarrollo más eficaz del ensayo clínico. El Servicio de farmacia contribuye al desarrollo de los ensayos clínicos en el hospital a través de la gestión de las muestras para el ensayo, pero también proporcionando apoyo logístico a los investigadores y promotores garantizando la correcta utilización de los medicamentos del ensayo, colaborando en la monitorización de los estudios y dando soporte al CEIC en el seguimiento de los ensayos.

La responsabilidad del farmacéutico en el desarrollo del ensayo es fundamental teniendo en cuenta que el Servicio de Farmacia es el lugar, establecido por la normativa vigente, donde se receptiona, almacena y dispensa el medicamento en estudio.

Asimismo, el servicio de farmacia puede asumir otras muchas funciones en la ejecución del ensayo clínico como el seguimiento y la información del ensayo, que puede contribuir a conseguir un mejor resultado.

Es necesario que el servicio de farmacia, disponga de unos procedimientos normalizados de trabajo donde se describan todos los procedimientos adecuados que garanticen la gestión, manejo, conservación y uso de las muestras objeto de estudio cumpliendo en todo momento las Buenas Prácticas Clínicas.

Etapas en el desarrollo del ensayo clínico





Visita de selección

Es el primer contacto del farmacéutico con el monitor como representante del promotor. El monitor puede pertenecer a la plantilla del mismo laboratorio promotor o trabajar para una empresa de investigación por contrato (CRO).

El farmacéutico, describirá los procedimientos de trabajo del área de ensayos clínicos y firmará los documentos que el monitor le solicite para dejar constancia de la realización de la visita.

Asimismo, solicitará la firma del monitor en el libro de registro de visitas.

Visita de inicio

En la visita de inicio se realizarán las siguientes actividades:

Comprobación de la documentación para iniciar el ensayo clínico (EC).

El Servicio de farmacia se asegurará de tener copia de los siguientes documentos:

- Autorización del CEIC
- Aprobación del centro
- Autorización de la Agencia Española del Medicamento
- Protocolo
- Contrato entre el promotor y la dirección del centro

Para cada ensayo clínico el servicio de farmacia dispondrá de una carpeta donde se custodie toda la documentación necesaria del ensayo.

Para agilizar todo el sistema, toda esta información estará registrada en un programa informático. Esta carpeta también puede ser un CD-ROM o una carpeta en formato electrónico.

Descripción del estudio

En esta visita, el monitor dará a conocer y explicará brevemente en qué consiste el estudio, cuál es su diseño, el número previsto de pacientes que van a incluirse en él, quien será el investigador principal (IP) y los colaboradores, y toda la información de utilidad para farmacia.

Aclaraciones

- Aportación de la medicación

Es frecuente que la medicación de rescate, concomitante o la medica-



ción de base del paciente en determinadas patologías (VIH, oncología, hematología, hepatología), sea aportada por la farmacia.

La aportación de la medicación por parte de la farmacia puede ser, del stock de farmacia o mediante el pedido al fabricante o mayorista.

En cualquiera de estos casos, hay que tener en cuenta que para su almacenaje en el área de ensayos clínicos, ésta debe estar correctamente etiquetada según marca la legislación, antes de que el área de ensayos clínicos le dé la entrada. El farmacéutico se responsabilizará del etiquetado.

Tanto si el promotor aporta la medicación o lo hace el servicio de farmacia se deberá anotar el lote y caducidad, para conseguir mantener la trazabilidad de la muestra.

- Embalaje y etiquetado de las muestras

Es importante conocer el enmascaramiento del ensayo (abierto, simple ciego o doble ciego), ya que esto condicionará la forma de presentación de la medicación. En el caso de ensayos clínicos no abiertos, cada envase tendrá que venir identificado por un número o código, que el investigador y/o el farmacéutico deberán conocer para realizar correctamente la dispensación a los pacientes.

También es importante conocer la unidad de envase a dispensar en cada visita, (envase entero, envases por visitas, envases para un determinado tiempo, un mes, tres meses...)

- Vía de administración

Hay que conocer cuál es la vía de administración. En caso de vía oral es importante si influye o no la toma de alimentos, para informar al paciente en el momento de la dispensación.

- Forma de realizar la recepción de los envíos de medicación

Se describe más adelante.

- Control del stock de medicación

El promotor es el encargado de realizar el primer envío de medicación. El envío puede hacerse estableciendo un stock inicial, o enviar la medicación a medida que se incorpore cada paciente al ensayo.

Sin embargo el mantenimiento del stock de medicación puede realizarlo el promotor, o solicitar al servicio de farmacia que sea el encargado de pedir medicación. En este caso, es necesario disponer de un sistema de alertas de stock de medicación en el sistema informático para que no se llegue a producir desabastecimiento.



- Condiciones de conservación

Los medicamentos se conservarán según sus condiciones de almacenamiento, temperatura ambiente, en nevera o en congelador.

Los monitores deberán comprobar que el servicio de farmacia dispone de las condiciones de almacenamiento exigidas con respecto a la temperatura, protección de luz, acceso restringido al personal autorizado.

Con respecto a la temperatura es conveniente que tanto la zona de temperatura ambiente como la nevera o el congelador disponga de un dispositivo que vaya almacenando los datos de la temperatura a intervalos regulares. Existen diversos sistemas desde los tradicionales de máximos o mínimos, gráficos de registros semanales o sistemas que de forma automática guarden los datos que después sean volcados al ordenador, impresos y guardados, para su posterior revisión por parte del monitor. También existen sistemas de medición continuos conectados con el ordenador sin necesidad del volcado posterior.

Con estos sistemas, se evita tener que rellenar diariamente los registros de control de temperatura.

En caso que se produzca una desviación importante de la temperatura, se debe comunicar lo antes posible a cada monitor responsable, especificando cuánto tiempo ha estado el producto fuera de los márgenes permitidos, y acompañándolo con copia de los registros gráficos de temperatura que avalan lo que se señala.

La medicación quedará en cuarentena hasta que el promotor decida si puede ser utilizada para el ensayo o debe ser retirada y reemplazada.

- Realización de la asignación de los tratamientos

Si el tratamiento es aleatorizado, hay que especificar quién es el encargado de realizar la aleatorización. En la mayoría de los casos, es el investigador, pero a veces el promotor solicita al farmacéutico que realice la asignación del tratamiento, para no desvelar el ciego al investigador.

- Dispensación de muestras

En la visita de inicio se especificará el modo de realizar la dispensación al investigador o al paciente. Se describe con más detalle en el apartado de dispensación. También se especifica cual sería la forma de solicitarlo. Sería recomendable incluir las muestras de ensayo en el circuito normalizado de trabajo del hospital (sistema de dosis unitarias, pacientes externos, hospital de día).



- Manipulación de la medicación

En algunos casos la medicación hay que manipularla antes de ser dispensada al paciente. Los procedimientos de manipulación y preparación de los fármacos en investigación pueden ser muy variados.

- a) Reconstitución o dilución de los medicamentos para su enmascaramiento. Preparación de placebos.
- b) Elaboración de citostáticos.
- c) Elaboración de fármacos que necesitan ser preparados en campana.

Cualquiera que sea el motivo de la manipulación, para la preparación de la muestra, deberemos seguir las normas establecidas en el área de elaboración.

- Retorno de la medicación

El retorno de la medicación se puede realizar al investigador o al servicio de farmacia.

- Cuestiones administrativas

Los monitores pueden solicitar a los responsables de la gestión de las muestras en investigación de los servicios de farmacia que les entreguen su curriculum vitae, para su custodia, junto con el del resto de investigadores del estudio, en el archivo del investigador.

También el monitor puede solicitar al farmacéutico su registro en la hoja de responsabilidades, como investigador colaborador del estudio.

El monitor también puede solicitar la firma del farmacéutico en los documentos de declaración de ausencia de conflicto de intereses, en la declaración de confidencialidad de los documentos del ensayo y registro de las visitas realizadas por el monitor.

Registro de la información

Todos los aspectos tratados en la visita de inicio quedarán registrados en la base de datos de ensayos, y se guardará una hoja impresa como ficha del ensayo. (Anexo 1)

En la base de datos quedarán registrados los datos generales (código, título, servicio, investigador, promotor), y datos específicos (información de los artículos, localización de los artículos, normas de recepción, datos de contacto con el monitor, normas de dispensación y de elaboración).

Se puede crear un documento Hoja de visita de inicio, (Anexo 2) donde queden reflejadas todas las cuestiones expuestas anteriormente. El impreso será firmado por todas las partes implicadas en el ensayo para proceder al inicio en el centro.



Apertura del archivo del ensayo clínico

Después de la visita de inicio, lo siguiente es registrar esta información y crear una carpeta específica para el estudio en el servicio de farmacia.

La carpeta se identificará con el código del ensayo, el promotor, servicio e investigador. Aunque los archivos de farmacia de cada promotor varía, el servicio de farmacia puede generar las carpetas siguiendo una misma clasificación. Se pueden utilizar subcarpetas de diferentes colores para cada tipo de documentos, que faciliten la localización y utilización.

Una subcarpeta donde guardar los datos generales del ensayo, ficha del ensayo, visita de inicio, conformidades. Una subcarpeta donde se custodien los documentos generados entre el promotor y el servicio de farmacia como los envíos y devoluciones de medicación. Otra subcarpeta donde se guarden los documentos relacionados con la dispensación y devolución de la medicación para cada paciente. Una subcarpeta donde se guarden las monitorizaciones y otra donde se archiven las claves necesarias para la recepción y dispensación de medicación. Por último una carpeta para asuntos varios como el correo que a lo largo del ensayo se genere entre el promotor y/o monitor y el servicio de farmacia.

Recepción de la medicación

El proceso de recepción comprende los procedimientos de verificación, comprobación del etiquetado y confirmación del envío.

Verificación del envío

Se verificará que el envío de las muestras coincide con el albarán de entrega. En la verificación se comprobará, el código del ensayo, las unidades enviadas, el número de kits, el lote y la caducidad.

También se verificarán que se han mantenido las condiciones de conservación, en caso de muestras termolábiles. En algunos casos, el envío de las muestras viene acompañado de un registrador de temperatura que registra la temperatura a la que se encuentra la medicación en cada momento, desde que se envía hasta que llega al lugar de destino. Algunos contienen en su interior un rollo de papel térmico en el que se va anotando con una plumilla un gráfico continuo de temperatura. Cuando se recibe, hay que cortar el precinto, abrir el dispositivo, desenrollar el papel y



fotocopiar el registro, para enviarlo al promotor como prueba de que se ha mantenido la cadena de frío. Otros, son sistemas electrónicos que van registrando la temperatura, que para pararlos, hay que apretar un botón, y comprobar si aparece un símbolo de color rojo (cadena de frío rota) o un símbolo verde (temperatura correcta, medicación apta para su uso). Normalmente hay que retornar el dispositivo vía mensajería. Si ha aparecido el símbolo de color rojo hay que avisar al monitor para que nos indique como proceder con la medicación.

Comprobación del etiquetado

El etiquetado debe cumplir los requisitos de la Directiva 2003/94/CE que establece los principios y directrices de las prácticas de correcta fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano, el artículo 15 se refiere al etiquetado de las muestras, dice: “el etiquetado de los medicamentos en investigación deberá garantizar la protección del sujeto y la trazabilidad, permitir la identificación del producto y el ensayo, y facilitar el uso correcto del medicamento en investigación”. En el Anexo 13 de las Normas de Correcta Fabricación, se establece qué información debe constar en el etiquetado tanto en el embalaje primario como en el secundario. La información deberá figurar al menos en la lengua oficial del Estado (Art. 33 del RD 223/2004).

Confirmación de la recepción al promotor

Una vez verificado el envío, firmado y fechado por la persona que lo comprueba, debe confirmarse la recepción, tanto si es correcta como incorrecta. Cada promotor especifica como realizar esta confirmación:

- Enviando una copia del acuse de recibo por correo ordinario.
- Enviando el acuse de recibo por fax.
- Llamando a un sistema telefónico automático (IVRS), mediante un número de identificación y una contraseña, se van eligiendo diferentes opciones dentro de un menú, hasta teclear el número del envío, puntualizando los que se han recibido en correctas condiciones de los que no. Normalmente el sistema reenvía un fax confirmando la correcta recepción del acuse de recibo.
- Confirmación mediante una página Web (IWRS), también se utiliza un número de identificación y una contraseña. Es más rápido que la lla-



mada telefónica y más gráfico. La confirmación se recibe mediante un correo electrónico en tiempo real.

Estos dos últimos sistemas tienen la ventaja de automatizar los envíos de medicación y no hay que hacer control y solicitud de nueva medicación.

Archivo del acuse de recepción

Se archivará el acuse de recibo en la subcarpeta correspondiente.

Conservación de las muestras

Las muestras de ensayo deben localizarse en un área específica para este fin, que cumpla las condiciones de seguridad y que se encuentre separada del resto de la medicación del servicio de farmacia.

Las muestras se ubicarán según sus condiciones de conservación. (temperatura ambiente, nevera o congelador).

La ubicación de las muestras se puede ordenar por código de ensayo, por promotor, por servicio o por un orden caótico según quede un espacio libre.

Para facilitar la dispensación de las muestras, deberá existir un listado de ubicación. Si se dispone de un sistema informático, la ubicación de los artículos de cada ensayo está registrada en la aplicación.

Existen diferentes sistemas de almacenamiento de los medicamentos de ensayo clínico, desde simples estanterías a sistemas automatizados o robotizados.

Los sistemas automatizados pueden disminuir los errores de la dispensación, al ser necesaria la introducción del código propio del estudio. Además permite controlar el stock y la caducidad de las muestras. Estos sistemas también pueden integrarse en los sistemas automatizados de dispensación en dosis unitarias del hospital.

El almacenamiento de las muestras contempla el registro de la temperatura de la medicación de ensayo. Para controlar la temperatura de los equipos donde se almacenan las muestras, tenemos que disponer de un registrador de temperatura.

Lo más conveniente es que el sistema que utilicemos disponga de un sistema de alertas que nos avise de alguna posible desviación en alguno de los equipos. Si se produce alguna desviación se deberá notificar a la mayor



brevedad posible al monitor para que nos indique las medidas a tomar con respecto a la medicación.

Los monitores pueden solicitarnos copia del registro de temperaturas, en las sucesivas monitorizaciones al servicio de farmacia.

Prescripción de las muestras

El investigador solicitará las muestras en un documento específico para la prescripción de muestras de ensayo clínico o mediante la prescripción electrónica. La prescripción electrónica evitará los errores que se pueden producir por una mala cumplimentación del impreso.

El impreso de solicitud, constará como mínimo de los siguientes apartados:

- código del ensayo
- servicio
- nº paciente
- unidades y nombre de medicamento solicitado
- nº de kit del medicamento si procede
- fecha
- firma del médico solicitante
- firma del farmacéutico responsable de la dispensación

En nuestro hospital hemos creado un impreso de dispensación que consta de tres hojas de diferentes colores (Anexo 3). En todas las hojas figuran los datos especificados anteriormente, con la excepción de los datos del paciente. Para cumplir con la legislación vigente en materia de confidencialidad de datos, en la hoja blanca, que se archivará en la sección de ensayos, sólo constará el número del paciente en el ensayo. Las otras dos hojas, azul y rosa, contendrán los datos completos del paciente. La hoja azul, se enviará a la sección de elaboración de citostáticos del servicio de farmacia para la preparación de la medicación y la hoja rosa se entregará al paciente como recibí de su medicación.

Dispensación de muestras

En el proceso de dispensación se deberá comprobar que el impreso de prescripción está debidamente cumplimentado y coincide con lo descrito en el protocolo. La dispensación consta de varios procesos:



- En el proceso de dispensación se debe verificar que la muestra coincide con la prescripción, verificando la fecha de caducidad de la muestra. En el envase se deberá anotar el n° de paciente y la fecha de la dispensación.
- Registro de la dispensación. En el impreso de dispensación y/o aplicación informática deberá figurar como mínimo los siguientes datos: código del estudio, fármaco, fecha de dispensación, n° kit dispensado, lote y caducidad. En las monitorizaciones, el monitor puede solicitar al servicio de farmacia el registro de la dispensación en unos formularios propios del promotor. En este caso, él mismo puede traspasar los datos que se han generado en la farmacia, a los formularios propios, firmando el farmacéutico un visto bueno de confirmación.
- Firma del documento de dispensación por el farmacéutico.
- Archivo del documento firmado en la carpeta del ensayo.

La entrega de muestras desde el servicio de farmacia se puede hacer al investigador o al paciente. Si se realiza al investigador, la entrega puede hacerse de toda la medicación existente en farmacia o sólo la medicación necesaria para un paciente en concreto. En este caso el investigador será el encargado de firmar la recepción de las muestras y de la dispensación al paciente.

En el caso que se dispense directamente al paciente desde el servicio de farmacia, el paciente firmará el documento de dispensación. En el acto de dispensación al paciente el farmacéutico puede realizar atención farmacéutica, informando sobre la conservación y forma de administración de los medicamentos, y concienciar al paciente sobre la importancia de la adherencia al tratamiento.

Manipulación o preparación de la muestra

Los procedimientos de manipulación y preparación de las muestras en investigación son muy variados, dependiendo de las características del fármaco y del ensayo. Puede tratarse de una simple reconstitución de polvo liofilizado, de una dilución, o de la fabricación de placebos hasta el enmascaramiento del fármaco. En cualquiera de los casos, se deben de seguir las normas establecidas en el PNT de elaboración e identificar la medicación elaborada como “Muestra de EC”. En cada ensayo, se deberá



guardar una hoja de instrucciones para la elaboración de la medicación. Debe de existir un protocolo de trabajo entre las secciones de la farmacia implicadas en la elaboración de la medicación. (Figura 2)

Figura 2. Cumplimiento de normas establecidas en el PNT de elaboración.



Reetiquetado

En algunas ocasiones el promotor realiza reetiquetado de muestras cuya fecha de análisis ha finalizado. El promotor realiza periódicamente reanálisis de las muestras que aseguran un período de caducidad mayor.

El reanálisis puede ser llevado a cabo por el monitor o por el propio farmacéutico, en cualquier caso, el promotor deberá suministrar las etiquetas con la nueva fecha de caducidad.

El reetiquetado se realizará siguiendo las normas de BPC. Se adherirá la etiqueta en un lugar visible, lo más cercano a la fecha anterior y tachando pero dejando ver la fecha anterior.

Se dejará constancia por escrito del proceso, anotando las etiquetas recibidas, las utilizadas y las que han sobrado. El monitor procederá a la destrucción de las mismas en su siguiente visita o indicará al farmacéutico que realice la destrucción.

El impreso estará firmado por la persona que ha realizado el etiquetado, y por el farmacéutico que lo verifique y por el monitor. Se guardará copia en el servicio de farmacia.

Devolución de muestras

Las muestras retornadas al servicio de farmacia, proceden de la medicación devuelta por los pacientes, ya sean envases utilizados, parcialmente usados o no usados.

El procedimiento de actuación en el caso de devolución será similar al de dispensación, recepción de la muestra, anotación en los envases de la fecha de devolución, conservación y archivo de la documentación generada del proceso.



Destrucción de muestras

Las muestras devueltas, una vez contabilizadas y registradas deberán ser destruidas. El proceso de destrucción suele realizarse en las dependencias del promotor. Un mensajero recoge la medicación y las entrega al promotor. En algunas ocasiones es en el servicio de farmacia donde se realiza la destrucción. En esta situación, el monitor nos puede solicitar un certificado de destrucción (Anexo 4).

En cualquier caso, el monitor deberá documentar esta retirada de medicación y dejar copia en la farmacia.

Monitorizaciones

A lo largo del desarrollo del ensayo, los monitores son los encargados de realizar monitorizaciones, con el investigador y con el servicio de farmacia.

El monitor en el servicio de farmacia comprobará que se cumplen las condiciones de conservación, revisará los registros de temperatura y realizará un inventario de la medicación, con los documentos fuente de recepción, dispensación y devolución. El monitor con estos datos generará un documento de balance de muestras, que el farmacéutico firmará un visto bueno de confirmación, y dejará copia en el archivo.

Hay que establecer también un sistema de alertas bajo mínimo para detectar cuando hay que solicitar un nuevo envío de medicación al promotor.

Visita de cierre

La visita de cierre es la última visita del monitor al servicio de farmacia. En muchos casos, esta visita no coincide con el cierre del ensayo en el centro. Se puede dar la circunstancia que el reclutamiento esté cerrado y que los pacientes no reciban más medicación, pero que continúen las visitas de seguimiento, de modo que el estudio esté abierto para el equipo investigador, a excepción de farmacia.

Archivo de documentación

De acuerdo con la sistemática desarrollada en los apartados anteriores para llevar a cabo la correcta distribución y control de las muestras en



investigación, al finalizar un ensayo clínico el servicio de farmacia dispondrá de un archivo con todos los documentos que se hayan generado a lo largo del ensayo.

Una vez que se ha acabado el ensayo, el monitor puede unificar los archivos de farmacia y el del investigador. En este caso es necesario quedarse con un único documento: una carta del monitor donde figure la fecha y los documentos que se retiran y se indique donde queda archivada por si hubiera que recuperarla. Este documento también deberá ser firmado por el farmacéutico responsable de la sección de ensayos.

En los hospitales donde se realice seguimiento de ensayos, no es recomendable la unificación de los archivos. Se pueden unificar los documentos iniciales, comunes con el investigador: protocolo, manual del medicamento, autorizaciones..., y no los documentos que se han generado en el servicio de farmacia: acuses de recibo de medicación, dispensaciones, devoluciones.

El registro de estos datos puede facilitarnos los listados de medicamentos de los ensayos, de los promotores, de los investigadores, de los servicios, de los pacientes. Indicarnos el estado de los ensayos (activos o finalizados). Así, además de cumplir con la legislación en lo referente a la dispensación y control de muestras para investigación clínica se puede recuperar información de gran utilidad para el seguimiento de los ensayos.



Anexos

Anexo 1.

FICHA DE ENSAYO CLINICO

Nº DE REGISTRO: 1 COD. ENSAYO: M04033794

Nº CEIC: 333 Nº AEM: 94/183

TITULO:

Asociación de amorolfina al 5% en forma de lca ungueal con itraconazol por vía oral en el tratamiento de las micosis con afectación de la matriz.

DATOS INVESTIGADOR:

NOMBRE: 15001 GARCIA DIEZ, AMARO
01001 BUEN SANCHEZ, CLEMENTINA DE

SERVICIO:

TELEFONO:

FAX:

E-MAIL:

DATOS FARMACO:

CUARTO ARTICULO DE PRUEBA
RANDOMIZACION: S ESTANTERIA: ADEA198 NEVERA: HOSPITAL: S
SEGUNDO ARTICULO DE PRUEBA
RANDOMIZACION: S ESTANTERIA: ADEA198 NEVERA: HOSPITAL: S
PRIMER ARTICULO DE PRUEBA
RANDOMIZACION: S ESTANTERIA: ADEA198 NEVERA: HOSPITAL: N
TERCER ARTICULO DE PRUEBA
RANDOMIZACION: S ESTANTERIA: ADEA198 NEVERA: HOSPITAL: N
ABCDEFGHIJKLMNÑOPQRSTUVWXYZABCDEFGHIJKLMNÑOPQRSTU
RANDOMIZACION: S ESTANTERIA: NEVERA: HOSPITAL: N

NORMAS DE RECEPCION:

CORREO

pepe la prueba portal 2 bajo c pueblo nuevo de lozoya madrid españa mundo

CRA : AINHOA ANDUEZA 93.242.27.48

CRO : ABBOTT LABORATORIES, S.A.

PROMOTOR : DR. ANDREU

FAX : 915202200

NORMAS DE DISPENSACIÓN:

HOLA1

HOLA2

HOLA3

HOLA4

HOLA5

HOLA5



Anexo 2.

VISITA DE INICIO

Nº DE REGISTRO: COD. ENSAYO:

Promotor:

Investigador:

1.- Aleatorización: _____

- La realiza el investigador La realiza el servicio de farmacia
 No procede

2.- Elaboración: _____

- No se requiere La realiza el investigador
 La realiza el Servicio de farmacia
 Elaboración de citostáticos
 Elaboración en cabina (no citostáticos)
 Conservación del ciego

3.- Conservación: _____

- A temperatura ambiente En nevera (2-8°C) En congelador

4.- Dispensación: _____

- Se dispensa al investigador por paciente
 Se dispensa al paciente
 El SF informa al sistema de la dispensación

5.- Devolución: _____ **Tiempo de custodia** _____

- Se devuelve al investigador En la monitorización
 Se devuelve a farmacia Al final del ensayo

En caso de devolución de medicación al investigador, será responsabilidad suya la custodia de los envases devueltos.

6.- Observaciones: _____

Firma:

Promotor ó Monitor

Investigador

Sº Farmacia

FIB

Fecha:

Fecha:

Fecha:

Fecha:



Anexo 4.

Servicio de Farmacia. Ensayos Clínicos.
Hospital Universitario La Princesa
Diego de León 62
28006 Madrid

DRUG DESTRUCTION POLICY

Protocol Code: _____

Principal Investigator: _____

Site Drug Destruction Policy Name: Destruction of all drugs of the clinical trial.

1	The pharmacist, responsible for the clinical trial, is also responsible for the safe and correct destruction of the drug intended for clinical trials
2	As per local policy all drugs prepared in the Cytostatic Sterile Laminar Airflow are packed into special bins, sealed with safe protection tape and stored in a locked room in the Pharmacy Service. These bins are provided by the distributor CONSENUM, S.A. each bin is properly identified with the label "Cytostatic Waste".
3	There is an overall agreement between Hospital La Princesa and the distributor CONSENUM, S.A concerning handling of returned Cytostatic drugs for destruction. The bins are collected from the Pharmacy Service, every day, by truck and transported to the distributor facilities in C/Rio Ebro s/n, 28500 Arganda del Rey, Madrid, SPAIN. This agreement is according to the Local Legislation (<i>DECRETO 83/1999, de 3 de junio, por el que se regulan las actividades de producción y de gestión de los residuos biosanitarios y citotóxicos en la Comunidad de Madrid</i>).
4	Upon arrival at CONSENUM, S.A. the bins are destroyed by combustion.
5	All drugs ready for destruction are documented in the standard electronic database of the Pharmacy Service. This information is available for Sponsor verification and a copy is filed in the Study Binder.

Head Pharmacist Signature

Date

Dr. Concepción Martínez

Head Pharmacist Printed Name



Referencias bibliográficas:

1. Galende Domínguez I. Guías Operativas para los CEIC. Evaluación de Ensayos Clínicos. Fundación Astra Zeneca. Madrid. Ediciones Ergón. 2006.
2. Schoenenberger J.A. Ensayos Clínicos. Curso de Formación Continuada en Farmacoterapia de la SEFH. Módulo IV. Combinopharm. Madrid. Ediciones Arán. 2007.
3. Sánchez-Caro J. Abellán F. Ensayos Clínicos en España. Aspectos Científicos, bioéticos y Jurídicos. Badalona. Ediciones Médicas, S.L. 2005.
4. Gómez B. Ensayos Clínicos y Farmacia Hospitalaria. Combinopharm. Madrid. Ediciones Mayo. 2007.
5. Idoate I. Idoipe A. Investigación y ensayos clínicos. Farmacia Hospitalaria. 3ª edición. Tomo I. FEFH. GSK. Ediciones Doyma. 2002.
6. Declaración de Helsinki de la Asociación Mundial..
7. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos médicos con medicamentos. BOE núm. 33, de 7 de febrero de 2004.
8. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE núm. 274; de 15 de noviembre de 2002.
9. International Conference on Harmonization: Good Clinical Practice: Available at: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>
10. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.
11. Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano.
12. Real decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.
13. Orden 730/2004, de 30 de junio, del Consejero de Sanidad y Consumo. de 13 de julio de 2002, por la que se establecen los requisitos para la realización de estudios postautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano en la Comunidad de Madrid.
14. Ley 41/2002. de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
15. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal (LOPD).
16. Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.
17. Directiva 28/2005 de 8 de abril, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en



investigación de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos productos.

18. Directiva 2003/63/CE de la Comisión de 25 de junio de 2003, DOCE del 27, que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.
19. Comisión Europea / Vol. 4 Anexo 13: Fabricación de Medicamentos en investigación.
20. Título III de la Ley 29/2006 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

Registro, verificación, notificación
y análisis de las reacciones
adversas ocurridas en ensayos
clínicos con medicamentos

María Yolanda de Mingo Ballesteros

Asesor Técnico del Área de Ensayos Clínicos. AEMPS.

Marta Isabel Godé Moreu

Asesor Técnico del Área de Ensayos Clínicos. AEMPS.

María Celina González-Colaço

Asesor Técnico del Área de Ensayos Clínicos. AEMPS.

María Antonia Serrano Castro

Jefe de Área. Responsable del área de Ensayos Clínicos. AEMPS.

Esquema del capítulo

- Introducción
- Aspectos para la valoración de la seguridad que deben constar en el protocolo
 - Gestión de los acontecimientos adversos/reacciones adversas en un ensayo clínico
 - Gestión de acontecimientos adversos/reacciones adversas en ensayos clínicos en enfermedades con alta morbilidad o alta mortalidad
 - Monitorización de la seguridad en ensayos clínicos con medicamentos de terapia avanzada
- Gestión de acontecimientos adversos por el investigador
 - Evaluación de los acontecimientos adversos
 - Registro de AA por parte del investigador
 - Notificación de los AA al promotor
- Gestión de los acontecimientos adversos y reacciones adversas por el promotor
 - Notificación expeditiva de RAGI
 - Notificación expeditiva de otra información de seguridad relevante
 - Comunicación a los investigadores
 - Notificación de RAGI a Eudravigilance
- Informe anual de seguridad
- Anexos
- Referencias bibliográficas



Introducción

Para llevar a cabo un ensayo clínico es necesario planificar adecuadamente la supervisión de los aspectos de seguridad con el fin de:

- Minimizar el riesgo de daño para los participantes en el ensayo
- Identificar los factores determinantes de la seguridad del medicamento en el futuro en posibles condiciones de uso habitual en las que el medicamento será utilizado por un gran número de pacientes.

Esto requiere prestar atención a la seguridad desde el diseño del protocolo. Por ello en este documento, será necesario fijar criterios y un procedimiento para el registro y notificación de los acontecimientos adversos que puedan ocurrir en el ensayo. Deberá fijarse un procedimiento para supervisar de forma continua los datos de seguridad disponibles. Esto incluye valorar la necesidad de que exista un comité independiente que monitorice los datos de seguridad y los datos sobre las variables más importantes de eficacia.

Además, deberá habilitarse un proceso para tomar decisiones rápidas si fuera necesario sobre la posible adopción de medidas destinadas a minimizar los riesgos, la interrupción total o parcial del ensayo y la realización de estudios adicionales. También será necesario que el promotor notifique de forma expeditiva las reacciones adversas graves e inesperadas (RAGI) a las autoridades competentes, CEIC e investigadores según el marco legal vigente. Las autoridades competentes en función de su experiencia y de la información global acumulada, podrán dar orientaciones adicionales al promotor. Por último, el promotor deberá documentar que su plan de supervisión de la seguridad en el ensayo es eficiente, presentando un informe anual de seguridad.

Este capítulo pretende dar una visión global de todos estos aspectos, indicando las responsabilidades de los investigadores y promotores y proporcionando referencias de la normativa específica al respecto.

Es importante resaltar que actualmente se está produciendo un debate sobre como simplificar la gestión de todos los aspectos de seguridad en un ensayo clínico en función de sus características (consultar actualización de la guía “Draft detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use (‘CT-3’)” sacada a consulta pública por la Comisión).



Definiciones y comentarios a las mismas utilizadas en este capítulo

Acontecimiento Adverso (AA)

Cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento.

Comentario:

Un AA puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un medicamento en investigación, esté o no relacionado con el medicamento en investigación.

Reacción Adversa (RA)

Una RA es toda reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada.

Comentario:

A diferencia de un AA, en el caso de una reacción adversa existe una sospecha de relación causal entre el medicamento en investigación y el acontecimiento adverso.

Acontecimiento Adverso Grave (AAG) y Reacción Adversa Grave (RAG)

Cualquier acontecimiento adverso o reacción adversa que, a cualquier dosis: provoque la muerte, amenace la vida del sujeto, requiera la hospitalización del paciente o prolongue una hospitalización existente, provoque invalidez o incapacidad permanente o importante, o dé lugar a una anomalía o malformación congénita.

A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de acontecimiento adverso o reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores, incluyendo los acontecimientos médicos importantes que requieran una intervención para evitar que se produzca una de las consecuencias anteriormente descritas. Asimismo, se notificarán como graves todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento.

Comentarios:

El concepto “amenazar la vida del sujeto” en la definición se refiere a que en opinión del investigador, el paciente en el momento del acontecimiento



adverso o reacción adversa está en un riesgo real de muerte; no se refiere a que el acontecimiento adverso/ reacción adversa hipotéticamente pudiera haber ocasionado la muerte en caso de haber sido más intenso.

No debe confundirse el concepto de “grave (serious)” descrito anteriormente con “Intenso (severe)” que se refiere a la intensidad del acontecimiento adverso o reacción adversa.

Reacción Adversa Inesperada (RAI)

Cualquier reacción adversa cuya naturaleza, intensidad o consecuencias no se corresponde con la información de referencia para el medicamento (ej. el manual del investigador en el caso de un medicamento en investigación no autorizado para su comercialización, o la ficha técnica del producto en el caso de un medicamento autorizado).

Comentarios:

El carácter inesperado de una reacción adversa se basa en el hecho de no haber sido previamente observado y no se basará en lo que pudiera ser anticipado en función de las propiedades farmacológicas del medicamento.

El documento de referencia para valorar los aspectos de seguridad debe ser el mismo en todos los países participantes en el ensayo. Debe estar definido en el protocolo y ser parte de la documentación de solicitud de autorización de ensayo clínico enviada a las autoridades competentes y comités éticos. A este respecto, también se identificará cuales son los documentos de referencia para la seguridad en la carta de presentación que acompañe la solicitud.

Medicamento en investigación (MI)

Engloba tanto al tratamiento experimental como al comparador, incluido el placebo.

Medicamento no en investigación (MNI)

Medicamentos que deben ser administrados a los participantes en un ensayo clínico conforme a lo especificado en el protocolo y no cumplen la definición de medicamentos en investigación:

1. La medicación de rescate. Medicamentos que pueden ser administrados a los sujetos del ensayo cuando la eficacia de los MI no es satisfactoria o el efecto de estos es demasiado grande y es probable que



ponga en riesgo a los pacientes o aquellos que pueden ser utilizados en situación de emergencia.

2. Agentes de contraste. Generalmente administrados para producir una respuesta fisiológica necesaria para evaluar la acción farmacológica de un MI.
3. Medicamentos utilizados para medir los objetivos del ensayo.
4. Medicación concomitante administrada sistemáticamente a los sujetos del ensayo clínico. Es parte del tratamiento habitual de los participantes conforme a lo requerido en el protocolo para una condición que no es la indicación para la cual se estudia el MI.
5. Tratamiento de base. Se administra a todos sujetos del ensayo para tratar la indicación objeto del ensayo.

EudraVigilance Clinical Trial Module (EVCTM)

Base de datos europea de RAGI notificadas en ensayos clínicos.

EudraVigilance Post-Marketing (EVPM): base de datos europea de RA notificadas según los requisitos de farmacovigilancia.

Periodic Safety Update Report

Informe periódico de seguridad para medicamentos con una autorización de comercialización (consultar Real Decreto 1344/2007).

Aspectos para la valoración de la seguridad que deben constar en el protocolo

El protocolo es el documento que debe guiar a los investigadores para asegurar que en el ensayo se aplican los mismos criterios en todos los centros. Por ello es importante que incluya suficiente información sobre el procedimiento a seguir en la supervisión de la seguridad, incluyendo las definiciones más importantes sobre acontecimiento adverso y reacción adversa (consultar definiciones en este capítulo).

La estructura y contenido del protocolo debe ajustarse a lo establecido en la Guía de Normas de Buena Práctica Clínica y en la comunicación de la Comisión 2010/C 82/01 y deberá considerar los siguientes aspectos:

1. Las definiciones sobre acontecimiento adverso (AG), acontecimiento adverso grave (AAG), reacción adversa (RA), reacción adversa grave



- (RAG) y reacción adversa grave e inesperada (RAGI).
2. La especificación de los parámetros de seguridad que se evaluarán.
 3. Los datos de contacto del promotor o responsable de seguridad designado por éste.
 4. Los métodos y el calendario para la evaluación, registro y análisis de los parámetros de seguridad.
 5. Los procedimientos para obtener los informes de los acontecimientos adversos y enfermedades intercurrentes y para el registro y comunicación de los mismos.
 6. El tipo y la duración del seguimiento de los sujetos después de los acontecimientos adversos.
 7. Debe identificar los acontecimientos adversos o anomalías de laboratorio que se consideren críticas para la valoración de la seguridad y que deban ser notificados al promotor.
 8. Puede establecer cuáles son los acontecimientos adversos graves que no requieren comunicación inmediata por parte del investigador al promotor.
 9. En los ensayos clínicos que sean ciegos, será necesario describir los aspectos relacionados con la apertura del ciego tanto cuando sea necesario que el investigador conozca el tratamiento para proporcionar el tratamiento más adecuado al sujeto, como cuando sea el promotor quien lo abra para realizar la notificación expeditiva de sospechas de RAGI.
 10. En los ensayos clínicos en enfermedades con una gran morbilidad o mortalidad en los que las variables de eficacia pueden ser también RAGI o cuando la mortalidad y otro acontecimiento grave (que puede potencialmente notificarse como RAGI) es la variable de eficacia, cualquier exención a la apertura sistemática del ciego por el promotor para la notificación de RAGI deberá ser descrita y justificada.
 11. Dependiendo de las características del ensayo clínico, el protocolo debe prever el seguimiento de posibles embarazos que ocurran durante el ensayo y el estado de salud del recién nacido tanto si quien se ha quedado embarazada es quien está tomando el medicamento en investigación como si lo ha sido su pareja.
 12. Se deberá indicar si existirá un comité de monitorización de datos y su procedimiento normalizado de trabajo y su composición deben constar en el protocolo.
 13. Debería contemplar la actuación a seguir en caso de que ocurra una sobredosis o errores de medicación.



14. Constará que todas las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas (RAGI) se notificarán de acuerdo con la normativa vigente sobre ensayos clínicos en España, a la AEMPS a los CEIC, a las autoridades sanitarias de las CCAA y a los investigadores, en los plazos y forma establecidos.

Gestión de los acontecimientos adversos/reacciones adversas en un ensayo clínico ciego

Como regla general, cuando un AA grave pueda considerarse una RAGI que deba notificarse de manera expeditiva a las autoridades competentes en los países donde se lleve a cabo el ensayo (en España, AEMPS y autoridades sanitarias de las CCAA) y a los Comités Éticos (en España, CEIC), el promotor debe romper el código de tratamiento únicamente para ese sujeto. Deberá mantenerse el ciego para el personal responsable de la realización del ensayo (gestores del estudio, monitores y siempre que sea posible y adecuado para los investigadores) y para el personal responsable del análisis de los datos e interpretación de los resultados al final del ensayo.

El investigador deberá únicamente solicitar la apertura de un código de tratamiento en caso de que se produzca una situación médica grave en la que sea necesario saber qué medicación está tomando el sujeto para aplicarle el tratamiento adecuado y garantizar su seguridad.

Se recomienda que si ocurre un acontecimiento adverso en el marco de un ensayo ciego, se evalúe su gravedad, si es esperado o no, y su causalidad asumiendo que el medicamento experimental es el responsable de la reacción. Si tras la evaluación se considera una RAGI, entonces se debe desvelar el ciego.

Al desvelar el código nos podemos encontrar con tres posibilidades:

- a) Que la sustancia administrada al paciente sea el medicamento experimental. En este caso se notificará como RAGI a la AEMPS, a los CEICs y a las CCAA.
- b) Que el medicamento en investigación sea un comparador autorizado. En este caso, la RA debe ser reevaluada en cuanto si es esperable o no, según la ficha técnica. Si la RA es inesperada será notificada expeditivamente como una RAGI y si es esperada no necesita notificación expeditiva.



- c) Que la sustancia administrada sea un placebo. En esta caso, sólo cuando se trate de una RAGI que puede ser debida al excipiente o a impurezas del placebo será necesaria su notificación.

Gestión de acontecimientos adversos/reacciones adversas en ensayos clínicos en enfermedades con alta morbilidad o alta mortalidad en los que la variable principal de eficacia puede ser una RAGI

En los ensayos clínicos en enfermedades con una gran morbilidad o mortalidad en los que la mortalidad o algún otro acontecimiento grave que pudiera tener la consideración de RAGI sea una variable principal de eficacia, la rotura sistemática del ciego podría comprometer la validez del ensayo. En estos casos, en el proceso de autorización del ensayo podrá acordarse con la autoridad competente que determinados acontecimientos adversos graves se traten como si estuvieran relacionados con la enfermedad y por tanto no sujetos a la rotura sistemática del ciego y a la notificación expeditiva.

En estos ensayos clínicos es aconsejable el establecimiento y participación de un comité de monitorización de datos cuya composición y PNT deberán constar en el protocolo. Este CMD realizará una revisión de los datos de seguridad de forma continua durante el desarrollo del ensayo clínico y asesorará al promotor en relación a si se debe continuar, modificar o terminar la realización del ensayo clínico.

Las recomendaciones del CMD deben ser notificadas con la mayor brevedad posible a la autoridad competente, a los comités éticos implicados y a los investigadores de los países participantes en el ensayo.

Se deberá tener en cuenta la guía sobre “Comité de Monitorización de Datos” de la Agencia Europea de Medicamentos.

Monitorización de la seguridad en ensayos clínicos con medicamentos de terapia avanzada

En el caso de ensayos clínicos con medicamentos de terapia avanzada algunos aspectos deben ser específicamente considerados en el plan de supervisión de la seguridad (consultar guía detallada de buena práctica clínica específica para medicamentos de terapia avanzada). Son especialmente relevantes los siguientes:



- AA relacionados con el procedimiento de aplicación del medicamento (cirugía u otros).
- Casos sospechados o confirmados de infección.
- Reacciones de hipersensibilidad, inmunológicas, tóxicas u otras consecuencia de un cambio en la construcción o función del vector viral (ej. generación de un virus competente para replicarse).
- AA relacionados con el fallo del producto (incluida la falta de eficacia).
- AA relacionados con los tratamientos concomitantes obligatorios (ej. inmunosupresores).
- AA relacionados con los productos sanitarios que forman parte del medicamento o se utilizan para su administración.

Por otra parte, el protocolo debe especificar las medidas de seguimiento a largo plazo de los participantes, e incluso sus contactos y su descendencia, incluso después de la finalización del ensayo en función de las características del medicamento.

Gestión de acontecimientos adversos por el investigador

En el artículo 42 del Real Decreto 223/2004, se establecen las obligaciones de los investigadores en el registro y comunicación de acontecimientos adversos. Se fija así, la obligatoriedad que tiene el investigador de comunicar inmediatamente al promotor todos los acontecimientos adversos graves (consultar definición) salvo cuando se trate de los señalados en el protocolo o en el manual del investigador como acontecimientos que no requieran comunicación inmediata.

Los datos de los AA se obtendrán en las visitas programadas y no programadas, sobre la base de la información que el sujeto proporcione espontáneamente y/o preguntándole.

Si un sujeto visita a un médico ajeno al estudio debido a un AA, el investigador, debe hacer todo lo posible por contactar con ese médico lo antes posible para obtener toda la información necesaria para comunicar apropiadamente el AA.

Evaluación de los acontecimientos adversos

Los AA deben ser evaluados por el investigador, lo que incluye, la determinación de su gravedad (consultar definición de AA grave), inten-



sidad (magnitud del AA que no debe confundirse con su gravedad que viene determinada por el desenlace o acción tomada) y la relación de causalidad de los acontecimientos ocurridos con los medicamentos administrados en el ensayo.

La relación de causalidad determinada por el investigador nunca deberá ser mermada por el promotor. En caso de desacuerdo entre el promotor y el investigador en la determinación de la relación de causalidad de un AA, las opiniones de ambos deben ser recogidas en el informe que se notificará sobre el caso.

Para cada AA, el investigador debe proporcionar además información sobre fechas de inicio y de finalización, relación con los medicamentos del ensayo, acción tomada en relación al acontecimiento adverso y al tratamiento en el ensayo y desenlace.

En caso de que el AA tenga relación causal con el medicamento y por tanto se considere una reacción adversa el investigador deberá expresar su opinión sobre si es o no esperada, teniendo en cuenta el documento de referencia para seguridad del medicamento en investigación (consultar definición de RAI en este capítulo).

Registro de AA por parte del investigador

Los AA observados durante la realización del ensayo clínico, bien sea por el investigador o por el propio sujeto, deben ser registrados en el formulario de descripción de acontecimientos adversos. Este formulario formará parte del Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) de cada participante en el estudio. Se registrarán todos los AA independientemente de la relación de causalidad imputada.

Dado que la calidad y precisión de los datos obtenidos sobre los AA son de la máxima importancia, los investigadores deben emplear las definiciones de AA dadas en las secciones anteriores y deben seguir las siguientes normas al cumplimentar las páginas de AA del CRD:

- Siempre que sea posible, se emplearán términos médicos reconocidos y no términos coloquiales para describir los AA (ej. “catarro común” en vez de “constipado”).
- Los AA se describirán empleando un diagnóstico clínico específico, si se dispone de él, y no una lista de síntomas y signos (ej. “insuficiencia cardíaca congestiva” en vez de “disnea, estertores y cianosis”).



- Los síntomas y signos que no estén relacionados (como “co-manifestaciones”) a un síndrome o enfermedad concreto, o para los que no se dispone de un diagnóstico al agruparlos, se comunicarán como AA individuales.
- Los diagnósticos provisionales (ej. “sospecha de neumonía”) son aceptables pero deben seguirse hasta un diagnóstico definido, si al final está disponible.
- Los AA secundarios a otros (p. ej. secuelas o complicaciones) se identificarán por su causa primaria. Un AA primario, si puede identificarse claramente, generalmente es el término clínico más preciso para su registro en el CRD. El Investigador debe dar su opinión sobre cuál cree que es el AA primario o “término preferido por el notificador”.

El investigador debe seguir las normas de BPC debiendo garantizar la exactitud, integridad, legibilidad y puntualidad en la presentación de los datos al promotor en el plazo de tiempo convenido.

Los datos incluidos en el CRD, derivados de documentos fuente, deberán ser consistentes con dichos documentos o, en caso contrario, se justificarán las discrepancias. Además, en cuanto a los datos recogidos e información proporcionada por el investigador o miembros del equipo se debe tener en cuenta que el incumplimiento del protocolo, los PNT, la BPC y/o los requisitos legales pertinentes, conllevará una intervención rápida por parte del promotor para asegurar su cumplimiento.

Notificación de los AAG al promotor

La notificación de los AAG por parte del investigador debe ser inmediata. Esto debería permitir al promotor tomar las medidas oportunas para manejar nuevos riesgos potenciales en el ensayo. Por ello, los informes deben realizarse dentro de un espacio de tiempo muy corto y no superar en ninguna circunstancia las 48 horas tras su conocimiento.

En general, la comunicación inicial, irá seguida de comunicaciones escritas pormenorizadas. En las comunicaciones iniciales y en las de seguimiento se identificará a los sujetos del ensayo mediante un número de código específico para cada uno de ellos.

Los informes de seguimiento, si amplían la información disponible inicialmente, deberían permitir al promotor evaluar en detalle si se requiere una re-evaluación del balance riesgo-beneficio del ensayo.



En caso de que se haya comunicado el fallecimiento de un sujeto participante en un ensayo clínico, el investigador proporcionará al promotor y a los CEIC implicados toda la información complementaria que le soliciten.

Los AA o anomalías de laboratorio no graves que se consideren críticos para la valoración de la seguridad deben ser notificados al promotor de acuerdo con lo especificado en el protocolo.

Cuando el investigador tenga conocimiento de AAG ocurridos después de que el sujeto haya completado su participación en el ensayo (incluyendo cualquier requerimiento del protocolo de seguimiento tras el fin del ensayo) también los notificará al promotor de forma inmediata.

Gestión de los acontecimientos adversos y reacciones adversas por el promotor

En el artículo 43 del Real Decreto 223/2004 se establecen las obligaciones del promotor en relación al registro, evaluación y comunicación de acontecimientos adversos. Según la legislación vigente, las responsabilidades del promotor se pueden resumir en:

- Establecer estructuras y procedimientos normalizados de trabajo que garanticen los estándares de calidad en la documentación, recogida de datos, validación, evaluación, archivo y notificación de los acontecimientos adversos/reacciones adversas.
- Evaluar de forma continua la seguridad de los medicamentos en investigación utilizando toda la información a su alcance.
- Mantener unos registros detallados de todos los acontecimientos adversos que le sean comunicados por los investigadores.
- Comunicar a las partes implicadas (investigadores, AEMPS, Comunidades Autónomas y CEIC) cualquier información importante sobre la seguridad del medicamento en investigación que pudiera afectar negativamente la seguridad de los sujetos, la realización del ensayo o modificar la autorización del ensayo.

Notificación expeditiva de RAGI

Notificación expeditiva a la AEMPS

El promotor deberá notificar los casos individuales de sospechas de RAGI asociados a medicamentos en investigación (ICSR) que hayan ocu-



rrido en el ensayo en España y en otros países, tanto si el medicamento en investigación está autorizado en la UE como si no lo está. Además, cuando el medicamento en investigación que se utiliza en el ensayo no esté autorizado en ningún país de la UE, el promotor deberá notificar también aquellas RAGI de las que tenga conocimiento que ocurran fuera del ensayo (ej. en otros ensayos clínicos realizados con el medicamento en investigación, uso compasivo, etc.).

Cualquier AA que en opinión del investigador o del promotor tenga una relación causal razonable con un medicamento se considerará como una RA, entendiéndose que relación causal razonable significa que en general se acepta que existe evidencia o argumentos que sugieren dicha relación (ICSR).

En el caso de una RAGI en que se sospecha que pueda estar causada por la interacción entre un MI y un MNI, el promotor debe notificarla como RAGI debida a la interacción.

Si la RAGI se sospecha que puede ser debida a un MI o a un MNI y no se puede atribuir únicamente a uno de ellos, el promotor también deberá notificarla como RAGI.

Si la reacción adversa no está relacionada con un MI y se sospecha que esté relacionada con un tratamiento concomitante que no se ajusta a la definición de MNI, a los efectos de notificación deben seguirse las normas de farmacovigilancia (consultar Real Decreto 1344/2007) por considerarse que el caso no está relacionado con el ensayo.

En el caso de que en la notificación inicial la información sea incompleta, se debería buscar toda la información apropiada para un análisis adecuado de la causalidad procedente del notificador o de otras fuentes disponibles.

La información de seguimiento que se considera relevante y puede requerir notificación expeditiva, según criterio médico, es la siguiente:

- Cualquier información nueva o actualizada sobre un caso que impacta en su interpretación médica o en el manejo del caso (esta información puede ser específicamente relevante para el receptor para controlar duplicados potenciales como por ejemplo identificadores de casos nuevos que han llegado a conocimiento del promotor, los cuales pueden haber sido usados en transmisiones previas).
- Las situaciones en las que se produce un cambio significativo en la evaluación de la gravedad, de los criterios de esperado o inesperado y



de causalidad relacionadas con el caso tal como, un cambio en el seguimiento del caso de inesperado a esperado, o en la evaluación de causalidad de relacionado a no relacionado.

Por el contrario, información no relevante, que no impacte en la evaluación médica del caso, no requiere notificación expeditiva, por ejemplo cambios menores de fechas o correcciones tipográficas.

La notificación de RAGI a la AEMPS se realizará preferiblemente a través de su comunicación a Eudravigilance Clinical Trial Module (EVCTM) (consultar apartado de Notificación de RAGI a EudraVigilance de este capítulo). Además, las RAGI ocurridas en España se notificarán a la AEMPS según el procedimiento de notificación de RAGI indicado en el documento “Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano”.

Notificación a CEIC y CCAA

El promotor deberá notificar a cada uno de los CEICs implicados en un ensayo clínico todas las RAGI asociadas al medicamento en investigación que hubieran ocurrido en los sujetos participantes en los centros de su área de influencia.

Asimismo, deberá notificar al órgano competente de cada una de las CCAA donde se realiza el ensayo las sospechas de RAGI ocurridas en los centros sanitarios de su Comunidad.

El procedimiento de notificación de RAGI a CEIC y CCAA está indicado en el documento “Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano”.

Los puntos de contacto de los CEIC acreditados en España y los de las CCAA referentes a ensayos clínicos podrán consultarse en la web del Centro Coordinador de CEICs (consultar <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/ceic/home.htm>).

El promotor notificará cualquier otra información sobre RAGI asociadas al medicamento en investigación cuando así lo dispongan los comités éticos implicados o las normativas específicas de las CCAA y, en cualquier caso, si la información supone un cambio importante en el perfil de seguridad del producto investigado.

Los comités éticos implicados podrán establecer que esta información adicional le sea suministrada periódicamente de forma resumida. Se debe tener en cuenta, a este respecto, las directrices de desarrollo de la



Directiva 2001/20/CE del volumen 10 de EudraLex (consultar http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

Plazos de notificación

El plazo máximo de notificación de un caso individual de sospecha de RAGI será de 15 días naturales a partir del momento en que el promotor haya tenido conocimiento de la sospecha de reacción adversa. Cuando la sospecha de RAGI haya ocasionado la muerte del sujeto, o puesto en peligro su vida, el promotor enviará la información en el plazo máximo de siete días naturales a partir del momento en que el promotor tenga conocimiento del caso. Dicha información deberá ser completada, en lo posible, en los ocho días siguientes. Esta información deberá incluir una evaluación de la importancia e implicación de los hallazgos, incluyendo experiencia previa relevante con el mismo medicamento o similares.

Notificación expeditiva de otra información de seguridad relevante

El promotor deberá notificar de manera expeditiva toda aquella información que pudiera modificar la relación riesgo/beneficio del medicamento en investigación, o determinar cambios en su pauta de administración o en la realización del ensayo, por ejemplo:

- Un cambio cualitativo o un aumento en el porcentaje de aparición de las RAG esperadas, que se considere clínicamente importante.
- Las RAGI que ocurran después de la finalización de un ensayo clínico y que sean notificadas por el investigador al promotor.
- Nuevos acontecimientos relacionados con la realización del ensayo o el desarrollo del medicamento en investigación y que probablemente afecten a la seguridad de los sujetos, como:
 - AAG que puedan estar asociados con los procedimientos del ensayo y puedan modificar la realización de éste.
 - Un riesgo significativo para los sujetos como la falta de eficacia de un medicamento en investigación usado para el tratamiento de una enfermedad que amenace la vida.
 - Nuevos hallazgos importantes de seguridad procedentes de nuevos estudios animales (como carcinogenicidad).
 - Cualquier finalización prematura o parada temporal de un ensayo



clínico con el mismo medicamento en investigación por razones de seguridad, realizado en otro país y por el mismo promotor.

- Las RAG relacionadas únicamente con un MNI que se consideren relevantes ya que no están sometidas a las reglas generales de notificación expeditiva de casos individuales de RAGI.
- Cualquier recomendación del comité de monitorización de datos, que sea relevante para la seguridad de los sujetos.

Esta información relevante se deberá notificar tan pronto como sea posible y no más tarde de 15 días después de que el promotor haya tenido conocimiento de la misma. Además, si se obtuviera información adicional que sea relevante se deberá notificar lo más rápido posible.

Comunicación a los investigadores

El promotor deberá comunicar a los investigadores cualquier información que pueda afectar a la seguridad de los sujetos del ensayo, tan pronto como sea posible.

Es recomendable, cuando se considere apropiado, que la información sobre las RAGI se presente agregada en un listado junto con un análisis breve de los datos proporcionados.

Si el ensayo es ciego, el listado deberá presentar los datos de todas las RAGI de forma global, y no desglosados por medicamento. De este modo, se podrá mantener el ciego cuando sea posible y apropiado, y así, se podrá evitar el riesgo de informar involuntariamente a los investigadores con respecto al perfil de seguridad específico de cada medicamento.

Se deberá también informar a los investigadores de los aspectos de seguridad que impacten en la realización del ensayo clínico o en el desarrollo del producto, incluyendo la interrupción del programa de desarrollo o las modificaciones al protocolo relacionadas con la seguridad.

Notificación de RAGI a Eudravigilance

EudraVigilance (European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance) es la red europea de procesamiento de datos y el sistema de manejo de la base de datos para la notificación y la evaluación de sospechas de RA durante el desarrollo de nuevos medicamentos y para el seguimiento de medicamentos autorizados en la Unión Europea.



El sistema de EudraVigilance (EV) consta de dos partes que permiten el intercambio electrónico de los casos individuales de sospechas de RAGI (ICSR):

- Módulo de ensayos clínicos (EVCTM) para notificación de RAGI.
- Módulo de Post-Autorización (EVPM) para notificación de RA post-autorización.

Además, permite:

- La detección temprana de las posibles señales de seguridad procedentes de medicamentos comercializados para uso humano.
- La supervisión continua y evaluación de los potenciales aspectos de seguridad en lo referente a las RA notificadas.
- Facilitar el procedimiento de toma de decisión, basado en un conocimiento más amplio del perfil de las RA a los medicamentos.

Para poder utilizar EudraVigilance es necesario estar registrado (consultar <http://eudravigilance.emea.europa.eu/human/index.asp>).

EVCTM tiene como objetivo:

- Proporcionar una visión general de las RAGI relevantes para la supervisión de la seguridad de los EC en la UE y en cada Estado Miembro.
- Facilitar la notificación a las autoridades competentes nacionales de los Estados Miembros implicados, en particular en el caso de ensayos multinacionales.
- Facilitar la comunicación entre las autoridades competentes, la Comisión y la Agencia Europea de Medicamentos sobre las RAGI.

Entre los componentes funcionales principales de EudraVigilance podemos mencionar los dos siguientes:

- EudraVigilance Medicinal Product Dictionary (EVMPD) que ha sido diseñado para contener los datos de los medicamentos autorizados y de los medicamentos en investigación de una forma estandarizada y estructurada. El promotor debería incluir en el EVMPD la información sobre el medicamento en investigación cuando este no tenga una autorización de comercialización.
- MedDRA (acrónimo de Medical Dictionary for Regulatory Activities). Este diccionario debe utilizarse para la codificación de los términos de las RA. Se deberá usar la última versión de MedDRA o la anterior. Lo más habitual es usar el término MedDRA del nivel más bajo (LLT-Lowest Level Term).



Información requerida para la notificación expeditiva de RAGI

La notificación de RAGI a EudraVigilance al igual que a las autoridades competentes nacionales debe realizarse utilizando el estándar internacional ICSR (consultar guía ICH Topic E2B (M)).

En este estándar la información está estructurada en las secciones detalladas a continuación:

A: Información administrativa e identificativa

A.1- Identificación de la notificación

A.2- Fuente primaria de la información

A.3- Información sobre el emisor y el receptor de la notificación

B: Información sobre el caso

B.1- Características del paciente

B.2- Reacción(es) / Acontecimiento(s)

B.3- Resultados de las pruebas y procedimientos relevantes para la investigación del caso

B.4- Información sobre el(los) fármaco(s)

B.5- Resumen descriptivo e información adicional

La información inicial mínima que se requiere del caso para la notificación expeditiva (transmisión electrónica de ICSR) es la siguiente:

- Número EudraCT del EC
- Número de identificación del estudio asignado por el promotor (ej. código de protocolo del promotor)
- Un paciente identificable (código de sujeto)
- Un notificador identificable (fuente primaria de la información)
- Un acontecimiento / reacción
- Un fármaco en investigación sospechoso

En el Anexo 1 se describen algunos requisitos específicos para la notificación electrónica de RAGI a EVCTM.

Informe anual de seguridad

El informe anual de seguridad es un documento que debe incluir la revisión y evaluación anual de toda la información relevante para la seguridad del medicamento en investigación experimental que se haya recopilado durante el periodo al que se refiere el informe. Este periodo se contabiliza a partir de la fecha internacional de inicio del desarrollo (*development international birth date –DIBD*) que es la fecha de la



autorización del primer ensayo clínico con ese medicamento en cualquier país del mundo.

Actualmente la estructura y contenido del informe anual de seguridad se describe en la guía detallada sobre el registro, verificación y presentación de las reacciones adversas ocurridas en ensayos clínicos con medicamentos del volumen 10 de Eudralex, pero este estándar pronto será remplazado por el DSUR, descrito en la guía ICH “Developmental safety update report” publicada recientemente.

En el DSUR se incluye la información sobre:

- el uso del medicamento en humanos tanto en ensayos clínicos como en otro tipo de estudios o como uso compasivo,
- estudios no clínicos,
- resultados de estudios que hayan mostrado falta de eficacia que puedan tener un impacto en la seguridad de los sujetos,
- hallazgos de seguridad relevantes para medicamentos de la misma clase terapéutica.

El promotor debe valorar si la información obtenida es acorde con el conocimiento previo disponible sobre la seguridad del medicamento en investigación, teniendo en cuenta el documento de referencia para la seguridad en dicho periodo; además, debe describir los nuevos aspectos de seguridad que pudieran tener un impacto en la protección de los participantes en un ensayo clínico. También debe resumir la comprensión y gestión actual de los riesgos potenciales identificados y proporcionar una actualización sobre el estatus de la investigación o programa de desarrollo y los resultados.

El DSUR preferentemente debe ser único para cada medicamento experimental e integrar toda la información relevante sobre seguridad para el promotor, aunque puede ser aceptable informes orientados a justificar la seguridad del medicamento en una determinada indicación, o utilizado en una determinada asociación de tratamientos. El estándar es el mismo para todo tipo de ensayos (tanto con medicamentos no autorizados como con medicamentos autorizados), pero puede justificarse la omisión de ciertos aspectos porque el promotor no disponga de dicha información (ej. un promotor investigador puede no tener datos de la situación de autorización del medicamento o de su utilización fuera del ensayo). Es de esperar que exista un estándar abreviado para ensayos clínicos con medicamentos autorizados en un país del área ICH, al menos cuando el promotor sea un investigador.



Si el promotor lo desea, cuando se trata de un medicamento autorizado, el DSUR puede prepararse a partir de la fecha de inicio del PSUR.

Anexo

Anexo.

NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A EUDRAVIGILANCE DE ACUERDO A LA GUÍA ICH TOPIC E2B(M)

1. Información inicial mínima del caso requerida para la notificación expeditiva:

- Número EudraCT del EC, cuando sea aplicable, se deberá incluir en la sección A.2.3.1 'Nombre del estudio' de la siguiente manera:

- Para RAGI ocurridos en el EEE:
 - 'Valid EudraCT Number#Study abbreviated name'
- Para RAGI ocurridos fuera del EEE:
 - 'Valid EudraCT Number#Study abbreviated name' para ensayos clínicos autorizados en el EEE o para ensayos clínicos no autorizados en el EEE que forman parte de un Plan de Investigación Pediátrica acordado
 - '#Study abbreviated name' para ensayos clínicos no autorizados en EEE y que no forman parte de un Plan de Investigación Pediátrico acordado.

Para ensayos clínicos en el EEE, que empezaron antes del 1 de Mayo de 2004 y no tengan nº EudraCT se usará el nº genérico EudraCT EVCT-000000-16.

Es importante para obtener un resultado exitoso en la transmisión electrónica mantener la estructura de concatenación con el símbolo # ('YYYY-NNNNNNCC#Study abbreviated name' o '#Study abbreviated name').

- Número de identificación del estudio asignado por el promotor (sección A.2.3.2)
- Un paciente identificable (i.e. código de sujeto) (sección B.1)
- Un notificador identificable (fuente primaria de la información, sección A.2)
- Un acontecimiento/reacción (sección B.2)
- Un medicamento en investigación sospechoso (sección B.4)

2. Información de tipo administrativa para poder procesar la notificación adecuadamente

- Identificador único de la notificación de seguridad (caso) para el emisor (sección A.1.0.1)
- Fecha en la que se recibió la notificación desde la fuente primaria (sección A.1.6)
- Fecha de recepción de la información más reciente de esta notificación (sección A.1.7)
- Número de identificación de la notificación (sección A.1.10)
- Identificación del emisor (sección A.3.1.2)



Referencias bibliográficas:

- España. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE núm. 33, de 7 febrero 2004, p.5429-5443. Disponible en: <http://www.aemps.es/actividad/legislacion/espana/ensayos.htm> [consultado en 07-07-2010].
- Documento de aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano (última actualización). Disponible en: <http://www.aemps.es/actividad/invClinica/ensayosClinicos.htm#n-espanola> [consultado en 07-07-2010].
- Comisión Europea. Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use (April 2006), en EudraLex Volume 10–Clinical Trials guidelines. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/21_susar_rev2_2006_04_11_en.pdf, [consultado en 07-07-2010].
- Comisión Europea. Question & answers specific to adverse reaction reporting in clinical trials en EudraLex Volume 10–Clinical Trials guidelines. Disponible en <http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/guideline.pdf>, [consultado en 07-07-2010].
- Comisión Europea. Documento en consulta pública. Draft detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use ('CT-3'). Disponible en: http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/developments/index_en.htm, [consultado en 07-07-2010].
- CPMP/ICH/135/95 Normas de Buena Práctica Clínica, disponible en: <http://www.aemps.es/actividad/sgInspeccion/BPC.htm>, [consultado en 07-07-2010].
- Agencia Europea de Medicamentos. ICH Topic E 2 A. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (June 1995). Note for Guidance on Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for CPMP/ICH/377/95 Expedited Reporting . Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002749.pdf
- Agencia Europea de Medicamentos. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Data Monitoring Committees (January 2006). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003635.pdf [consultado en 22-07-2010].
- Agencia Europea de Medicamentos. ICH Topic E2B (M). Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Reports (November 2000). Note for Guidance on Clinical Safety Data Management: Data elements for transmission of individual case safety reports (CPMP/ICH/287/95). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002750.pdf
- Comisión Europea. Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials en EudraLex Volume 10–Clinical Trials



- guidelines. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/guidance-on-imp_nimp_04-2007_en.pdf, [consultado en 07-07-2010].
- Comisión Europea. Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products en EudraLex Volume 10–Clinical Trials guidelines. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2009_11_03_guideline.pdf, [consultado en 07-07-2010]
 - Comisión Europea. Communication 2010/C 82/01— Detailed guidance on the request to the competent authorities for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use, the notification of substantial amendments and the declaration of the end of the trial (CT-1), en EudraLex Volume 10–Clinical Trials guidelines. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2010:082:0001:0019:EN:pdf>
 - Comisión Europea. Detailed guidance on the European database of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (EudraVigilance-Clinical Trial Module) (April 2004), en EudraLex Volume 10–Clinical Trials guidelines. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/22_cp_and_guidance_database_susars16_april_2004_en.pdf
 - Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. Diario Oficial de las Comunidades Europeas L 121, de 1 de Mayo, p. 34-44. Disponible en http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm, [consultado en 07-07-2010].
 - España. Real Decreto 1344/2007, de 11 de Octubre, por el que se regula la Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. BOE número 262 de 1/11/2007, páginas 44631 a 44640. Disponible en <http://www.aemps.es/actividad/legislacion/espana/farmacovigilancia.htm>, [consultado en 07-07-2010].
 - Agencia Europea de Medicamentos. EMA/CHMP/ICH/309348/2008 Committee for medicinal products for human use (CHMP). ICH guideline E2F Note for guidance on development safety update report (September 2010). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000429.jsp&murl=menus/regulations/regulations. [consultado en 03-09-2010].

Capítulo **13** Seguridad en el proceso
de ensayos clínicos

Alberto Morell Baladrón

Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

Esquema del capítulo

- Introducción
- Identificación del paciente
- Identificación del ensayo
- Identificación del fármaco
- Mejora de la comunicación profesional
- Identificación de los riesgos de seguridad del Paciente (información)
- Conclusiones
- Referencias bibliográficas



Introducción

La seguridad en los procesos asistenciales es una preocupación creciente para los sistemas de salud. Las razones para el alto índice de errores son, en general, la incertidumbre de los efectos de los medicamentos, la falta de estandarización, la complejidad de los procesos, la falta de información y la propia naturaleza humana.

Los ensayos clínicos, desde el punto de vista de la seguridad, presentan estrictos protocolos de trabajo encaminados a la consecución de datos fiables y con criterios de actuación definidos; esto hace que la complejidad para la ejecución aumente tremendamente y la realización simultánea de varios EC para patologías similares, con códigos no bien diferenciados y protocolos de investigación diferentes hacen que aumente las posibilidades de errores.

Otro aspecto importante es la información, que en el ámbito de la investigación es muy limitado, desconociendo que medicamento se administra, las propiedades del mismo y siendo muy complicado acceder a esta información por los profesionales de la salud, que no pertenezcan al equipo investigador, o que presenten diferentes papeles dentro del equipo de investigación (Investigador principal, colaboradores, data manager, farmacéutico responsable de ensayos clínicos).

Las Normas de buena practica clínica (CPMP/ICH/135/95) señalan la necesidad de establecer sistemas con procedimientos que aseguren la calidad de todos los aspectos del ensayo clínico.

Debemos pues coordinar los objetivos de los protocolos de investigación y los esquemas de trabajo con medidas y actuaciones encaminadas a mejorar la seguridad del paciente, para reducir la probabilidad de eventos adversos, relacionados con el EC y de su interacción con el resto de tratamientos del paciente y sus características individuales.

A continuación pasaremos a revisar las principales fuentes de error, siguiendo para ello las recomendaciones en seguridad de medicamentos de la Joint Comisión, no entramos en los aspectos legales que debe cumplir, ni en la farmacovigilancia propia de los ensayos que son objeto de otros capítulos de este libro.



Identificación del paciente

La primera estrategia de seguridad consiste en la identificación correcta del paciente, utilizando para ello sistemas que permitan comprobar su identidad de forma segura, mediante un mecanismo doble, que pueda ser comprendido por los diferentes profesionales que tratan al paciente e incluso por este mismo.

La utilización de sistemas de etiquetas que incluyan el nombre del paciente y el número de historia clínica es una buena alternativa, que tiene como principal limitación la confidencialidad de los datos del paciente, por lo que sólo pueden usarse en aquellos documentos a los que tiene acceso el personal investigador, los monitores y personal sanitario que atiende al paciente. La documentación de acceso al promotor y personal no sanitario debe ser anónima y esto puede lograrse mediante la utilización de documentos con diferentes copias, usando la que contienen la identificación completa del paciente para los procesos claves que afectan la de seguridad del paciente (prescripción, dispensación, preparación y administración), guardando las copias sin identificación completa del paciente para la monitorización y la comunicación de datos externos, usándose en este caso números identificativos del pacientes (referencia individual en el ensayo clínico), que no puedan ser utilizados para su identificación en los sistemas de información sanitarios.

Es importante eliminar la practica de utilizar iniciales de pacientes, que son fácilmente repetibles en pacientes diferentes (JPR para Javier Pérez Rodríguez y para Jesús Páez Ramírez), y que puede producir varias claves para un mismo paciente, sobre todo si tiene nombre o apellidos compuestos y no existe un protocolo definido para generar esta clave y evitar estos problemas (José Andrés Sánchez-Seco López JAS JSL JSS) y que además al ser sistemas mayoritariamente manuales y repetitivos pueden dar lugar a confusión por errores de caligrafía e interpretación.

Identificación del ensayo

Con frecuencia cada actor en el proceso de autorización-realización del EC, promotores, CEICs regionales o institucionales, fundaciones, etc.,



realizan una codificación numérica diferente, que en muchas ocasiones es correlativa, con gran cantidad de números y letras que posibilitan la aparición de errores en los procesos relativos al manejo del Medicamento (asignación, prescripción, elaboración, almacenamiento y dispensación), y en la custodia de la información producida.

Es por tanto deseable, que se utilicen, para la identificación de los estudios de investigación los nombres de fantasía o siglas, que permitan identificar, diferenciar y manejar fácilmente un protocolo de otro parecido y disponer de sistemas de consulta ágiles que permitan la búsqueda cruzada de los diferentes códigos y nombres que se utilicen en su realización (bases de datos de búsqueda cruzada).

En la medida de lo posible el investigador principal debería dar de alta al paciente en ensayo dentro del sistema de gestión, lo que facilita la comprobación durante el desarrollo del ensayo de la pertenencia de un paciente a un ensayo concreto. El investigador, será el encargado de mantener actualizada en el programa informático, la situación del paciente dentro del ensayo (activo/pasivo).

Identificación del fármaco

La identificación del fármaco es un problema similar, ya que en la mayoría de muestras clínicas para investigación, al no haber pasado aun el proceso de marketing, presentan envases similares, las etiquetas son parecidas, habitualmente con el mismo color y forma, que contienen gran cantidad de información. Estos envases se diferencian mediante un código numérico y pueden contener diferentes principios activos o placebo.

La solución a este problema de la correcta identificación de las muestras para investigación es la utilización de códigos de barra, diferentes para cada envase, relacionados con el protocolo y con el paciente. La inclusión de la etiqueta en el envase debe realizarse en el momento de la recepción de la medicación en farmacia, como parte del procedimiento de registro de las muestras clínicas. Los sistemas de trazabilidad de medicamentos comerciales no son útiles debido a que, como máximo, identifican el lote del producto, no cada unidad.

Los medicamentos comerciales que se utilicen como muestras de investigación, deben etiquetarse siguiendo las especificaciones del Anexo 13 de manera que sea fácil identificar el ensayo al que pertenece el paciente.



La elección del tipo de código de barras a utilizar debe hacerse con cuidado para no tener interferencias con códigos utilizados para otras aplicaciones.

La modificación del envase exterior de las muestras clínicas requiere el consentimiento del promotor. El sistema de codificación debe de incluirse entre los temas a comentar en la visita de selección y/o de inicio.

La utilización del código de barras es importante en el desarrollo de sistemas de almacenamiento automatizado, control de stocks, dispensación y devolución.

Mejora de la comunicación profesional

Otro de los aspectos que mejoran la seguridad de los pacientes es el acceso a la información pública sobre el tratamiento de los pacientes en protocolos de investigación los diferentes profesionales que tratan.

A su vez es importante que los investigadores conozcan cuando un paciente ingresa o es atendido en las urgencias del hospital.

Para conseguir que esto sea una realidad es necesario utilizar las modernas tecnologías informatizadas de la comunicación.

La interrelación de las bases de datos de pacientes y tratamientos en investigación con la historia electrónica y registros de pacientes urgencias y hospitalización, posibilitan que los investigadores puedan conocer cuando sus pacientes son asistidos en urgencias o ingresados.

Nuestro hospital dispone de un sistema de alertas basado en la conexión de la base de datos clínica del paciente y el sistema de registro de ensayos clínicos, on-line para CEIC, Fundación de Investigación, Farmacia e investigadores.

Cuando los profesionales sanitarios accedan a los sistemas de información clínica, aparecen los siguientes datos del paciente, cuando este se encuentra en activo dentro del ensayo: código del ensayo, título, medicación y fecha de dispensación, investigador, servicio al que pertenece así como la inclusión de observaciones específicas. Los pacientes permanecen en activo, desde su inclusión hasta que han pasado tres meses después de finalizado el estudio.

Además a las 24 h siguientes, el investigador principal a través de un mensaje en su correo, tendrá conocimiento de la visita de su paciente al servicio de urgencias del hospital.



A continuación se muestran los mensajes, que aparecen al consultar los datos del paciente en el sistema de gestión clínica del Hospital (Hygeia), uno de un ensayo ciego y otro de un ensayo abierto. Se han eliminado los datos identificativos de los pacientes y de los investigadores. (Figura 1)

Figura 1. Ejemplos de alerta.

Ejemplo de Alerta de un Ensayo Ciego Se han suprimido datos de paciente e investigadores	Ejemplo de Alerta de un Ensayo Abierto Se han suprimido datos de paciente e investigadores																																													
<p>Alerta, paciente en ensayo clinico:</p> <p>Código xxxxx</p> <p>Título Estudio comparativo fármaco A frente a placebo</p> <p>Fármaco/s dispensados del Ensayo Clínico 04/03/2008 fármaco A/placebo</p> <p>Centro HOSPITAL</p> <p>Servicio Nombre del servicio</p> <p>Investigadores G. R. C.</p> <p>Colaboradores J. D. M. JM. N. L. A. S. A. C. S. C.</p>	<p>Alerta, paciente en ensayo clinico:</p> <p>Código yyyyy</p> <p>Título Estudio comparativo fármaco A frente a placebo</p> <p>Fármaco/s dispensados del Ensayo Clínico</p> <table border="0"> <tr><td>20/05/2009</td><td>TRUVADA</td><td>200/300MG</td></tr> <tr><td>20/05/2009</td><td>KALETRA</td><td>400/100MG</td></tr> <tr><td>20/05/2009</td><td>KALETRA</td><td>400/100MG</td></tr> <tr><td>24/03/2009</td><td>TRUVADA</td><td>200/300MG</td></tr> <tr><td>24/03/2009</td><td>TRUVADA</td><td>200/300MG</td></tr> <tr><td>24/03/2009</td><td>KALETRA</td><td>400/100MG</td></tr> <tr><td>24/03/2009</td><td>KALETRA</td><td>400/100MG</td></tr> <tr><td>23/01/2009</td><td>KALETRA</td><td>400/100MG</td></tr> <tr><td>23/01/2009</td><td>TRUVADA</td><td>200/300MG</td></tr> <tr><td>23/01/2009</td><td>KALETRA</td><td>400/100MG</td></tr> <tr><td>23/01/2009</td><td>TRUVADA</td><td>200/300MG</td></tr> <tr><td>26/12/2008</td><td>TRUVADA</td><td>200/300MG</td></tr> <tr><td>26/12/2008</td><td>KALETRA</td><td>400/100MG</td></tr> <tr><td>03/12/2008</td><td>TRUVADA</td><td>200/300MG</td></tr> <tr><td>03/12/2008</td><td>TAPON</td><td></td></tr> </table> <p>Centro HOSPITAL</p> <p>Servicio Servicio de infecciosas</p> <p>Investigadores J. S. S.</p> <p>Colaboradores I. S. G.</p>	20/05/2009	TRUVADA	200/300MG	20/05/2009	KALETRA	400/100MG	20/05/2009	KALETRA	400/100MG	24/03/2009	TRUVADA	200/300MG	24/03/2009	TRUVADA	200/300MG	24/03/2009	KALETRA	400/100MG	24/03/2009	KALETRA	400/100MG	23/01/2009	KALETRA	400/100MG	23/01/2009	TRUVADA	200/300MG	23/01/2009	KALETRA	400/100MG	23/01/2009	TRUVADA	200/300MG	26/12/2008	TRUVADA	200/300MG	26/12/2008	KALETRA	400/100MG	03/12/2008	TRUVADA	200/300MG	03/12/2008	TAPON	
20/05/2009	TRUVADA	200/300MG																																												
20/05/2009	KALETRA	400/100MG																																												
20/05/2009	KALETRA	400/100MG																																												
24/03/2009	TRUVADA	200/300MG																																												
24/03/2009	TRUVADA	200/300MG																																												
24/03/2009	KALETRA	400/100MG																																												
24/03/2009	KALETRA	400/100MG																																												
23/01/2009	KALETRA	400/100MG																																												
23/01/2009	TRUVADA	200/300MG																																												
23/01/2009	KALETRA	400/100MG																																												
23/01/2009	TRUVADA	200/300MG																																												
26/12/2008	TRUVADA	200/300MG																																												
26/12/2008	KALETRA	400/100MG																																												
03/12/2008	TRUVADA	200/300MG																																												
03/12/2008	TAPON																																													

Mensajes que aparecen al consultar los datos del paciente en el sistema de gestión clínica del hospital.



Identificación de los riesgos de seguridad del paciente (información).

La realización de los protocolos de investigación conlleva la obligación de informar debidamente al paciente sobre los objetivos, características, obligaciones y riesgos posibles de participar en un protocolo de investigación clínica.

La realización de este proceso se cierra en un documento, el consentimiento informado.

Esta información garantiza al paciente que conoce los riesgos que supone el protocolo frente al tratamiento estándar de su proceso.

Este proceso no suele contener información sobre riesgo de tratamientos concomitantes utilización global de la terapia y puede generar una falsa expectativa de seguridad en el paciente al estar dentro de un protocolo.

Es importante por lo tanto dar información al paciente de cual es el tratamiento, cuales son los problemas que puede esperar, como tomar su medicación, cuanto tiempo y cuales son los problemas ante los que debe reaccionar. Esta información debe ser preferentemente escrita, e individualizada; aprovechando la ocasión para preguntar al paciente sobre su conocimiento del tratamiento dentro del protocolo y sobre otros tratamientos que pueda tomar, a fin de reforzar la información y detectar posibles problemas.

Hemos diseñado un impreso de información individualizada para cada paciente, consensado con el CEIC, que se le entrega en la primera dispensación en el Servicio de Farmacia y que contiene los aspectos generales de su ensayo y que se cumplimenta a partir del programa de gestión con los datos específicos de cada paciente y protocolo. (Figura 2, 3)

Conclusiones

Para mejorar la seguridad de los pacientes es necesario disponer de un sistema integrado de información que englobe los datos relativos a la tramitación administrativa, prescripción y dispensación, utilizando la misma información y generando los informes que faciliten la ejecución del proyecto e informen a los pacientes y a otros profesiones.

La seguridad del tratamiento integral del paciente, mejora si todas las actuaciones se realizan bajo protocolos normalizados de trabajos (PNT)



que contemplen tanto los aspectos técnicos del estudio como los aspectos de seguridad integral del paciente, evitando los riesgos que los diferentes protocolos de los estudios, la variabilidad de la asistencia, garantizando la información a los diferentes profesionales que atienden al paciente, ya sean o no investigadores y la propia complejidad del paciente. (Figura 4)

Figura 2. Contenido básico de la hoja de información.

Información al paciente de ensayos clínicos

Usted ha decidido participar en un ensayo clínico cuyos datos son:

Número:.....
Código:.....
Nº paciente:.....

Usted deberá realizar todas las visitas que su médico le indique. En algunas de ellas, su médico le entregará una receta para recoger la medicación.
En esta hoja se le explican algunas cuestiones que pueden ayudarle con su tratamiento.
Deberá llevar esta hoja en cada una de las visitas.

Cómo debo tomar la medicación
Es muy importante que se tome correctamente la medicación y que no se salte ninguna dosis.

.....

Cómo debo conservar la medicación
La medicación del ensayo deberá conservarla, siempre dentro de su envase original.

.....

Qué debo hacer con la medicación suministrada en anteriores visitas
Deberá retornar a farmacia los envases usados, los parcialmente utilizados y los no utilizados.

.....

Cómo puedo conseguir la medicación del ensayo
Usted podrá recoger la medicación en el servicio de farmacia, situada en la planta -1 del hospital, los días laborables de lunes a viernes en el horario de 9h a 15h.

Si tiene alguna duda puede llamar al teléfono:
91/5202575
Servicio de Farmacia
H.U de la Princesa

..... Información individualizada para cada paciente.



Figura 3. Pantalla de definición de la información al paciente.

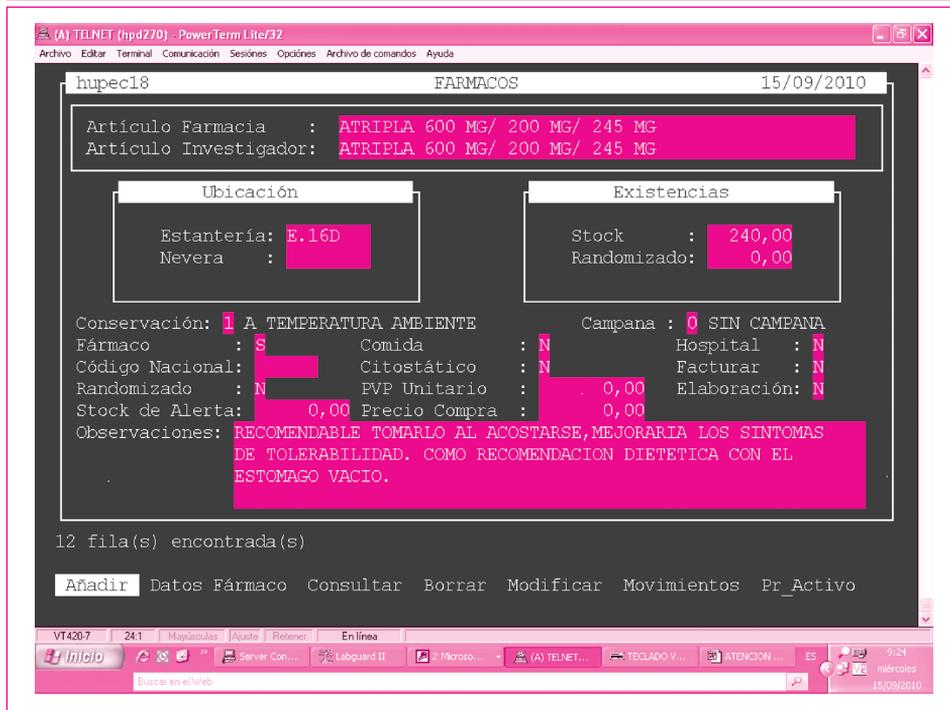
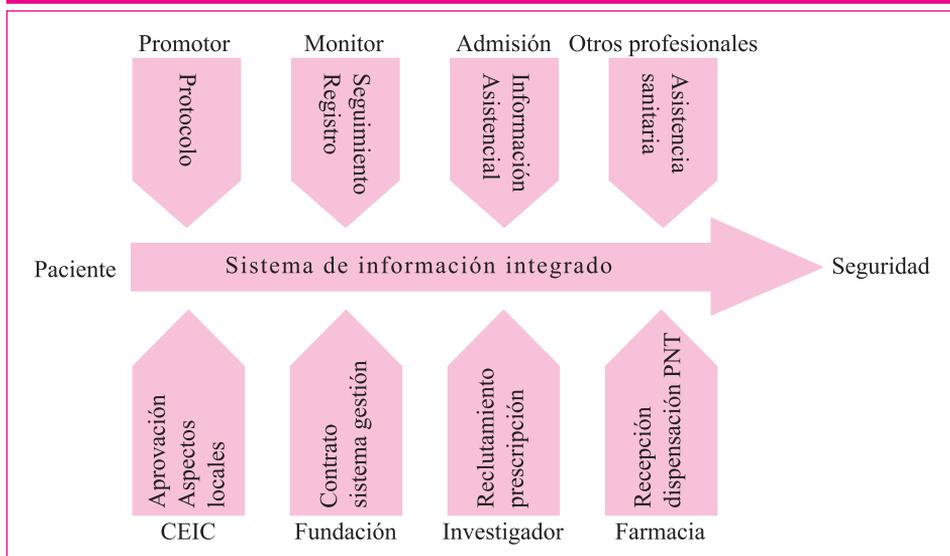


Figura 4. Esquema de información.





En la visita de inicio ó selección, se deben abordar las acciones de seguridad, de manera que el promotor conozca las medidas concretas y la información que se da a los pacientes, además de comentar los aspectos técnicos del desarrollo de ensayo.

Referencias bibliográficas:

- Guideline for Good Clinical Practice, CPMP/ICH/135/95
<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf>
- Joint Commission, National Patient Safety Goals 2010 , Hospital
www.jointcommission.org
- Michael R. Cohen, Medication Errors, 2nd Edition, American Pharmacist Association 2007.
- Estrategia de Seguridad del Paciente 2010 -2012. Servicio Madrileño de Salud.

Capítulo **14** Farmacogenómica
en los ensayos clínicos

Jaime del Barrio Seoane
Director General del Instituto Roche.

Esquema del capítulo

- Introducción
- Técnicas y métodos de análisis genómico
- Firmas genéticas como marcadores pronósticos y predictivos de respuesta a fármacos
- Biomarcadores y medicina personalizada
- Estudios de biomarcadores en el desarrollo clínico de nuevos fármacos
- Aspectos éticos y legales
- Conclusiones
- Referencias bibliográficas



Introducción

Los términos *Farmacogenética* y *Farmacogenómica* se emplean a menudo de manera indistinta, y son muchas las definiciones acuñadas de ambos términos. Atendiendo a la definición consensuada y publicada por la EMA (European Medicines Agency), la farmacogenómica sería el “estudio de la relación entre las variaciones de las características del ADN y el ARN y la respuesta a fármacos”.

El despegue de la farmacogenómica y otras disciplinas asociadas es muy reciente y se asienta en dos pilares fundamentales. En primer lugar, las técnicas de análisis masivo de genes y proteínas, que desde sus inicios a mediados de los años 90 han sido objeto de mejora continua y una notable reducción de su coste. Esto ha hecho posible el estudio simultáneo y a gran escala del genoma y la expresión génica, frente a los abordajes tradicionales que debían contentarse con dirigir sus esfuerzos hacia uno o unos pocos genes candidatos de interés. Las mejoras técnicas se han traducido en un espectacular aumento de la capacidad, rapidez, precisión y eficacia de las plataformas de secuenciación y análisis. Al mismo tiempo, el coste de secuenciar un genoma ha pasado de 10 millones de dólares en 2004 a alrededor de cincuenta mil dólares en 2009, y se estima que en un plazo no superior a 3 años será posible secuenciar de manera rápida y precisa genomas completos por un coste cercano a los 1.000 dólares.

Con la finalización en 2003 del Proyecto Genoma Humano, los investigadores dispusieron por primera vez de una secuencia de referencia de nuestro genoma, y una idea preliminar del rango de variación interindividual, sentando las bases de los desarrollos actuales, ejemplificados por grandes proyectos internacionales como HapMap, ENCODE, International Cancer Genome Consortium, The Cancer Genome Atlas, 1000 Genomes, Proyecto Genoma Médico, y otros, destinados a conocer con mayor detalle las complejidades estructurales y funcionales del genoma. De igual modo, en los últimos años asistimos a numerosos esfuerzos encaminados por una parte a esclarecer las bases genéticas de las enfermedades complejas (con los estudios de asociación a escala genómica - GWAS), y por otra a poner estas técnicas de análisis masivo al servicio de la búsqueda de nuevos marcadores pronósticos y predictivos de la enfermedad, así como a la identificación de nuevos compuestos y dianas terapéuticas.



La aportación de la Genómica

El arsenal terapéutico actual se adapta poco o nada a las especificidades de cada paciente, lo que se traduce en una muy desigual eficacia, y en un elevadísimo coste humano y sanitario debido a las reacciones adversas medicamentosas. Al mismo tiempo, los procedimientos y técnicas de diagnóstico habituales, y de manera destacada en patologías graves como el cáncer, a menudo detectan la enfermedad cuando ya es demasiado tarde para combatirla en condiciones óptimas. En el contexto actual, donde empieza a ser factible conocer cada vez con más detalle las características genéticas de los pacientes, ya disponemos de diversos ejemplos de la aplicación del concepto de Medicina Individualizada, que pretende administrar a cada paciente el medicamento adecuado a la dosis adecuada. La Farmacogenómica empieza a desempeñar un papel capital en la consecución de este objetivo en tres áreas fundamentales: la búsqueda de nuevos fármacos y dianas terapéuticas, el diagnóstico precoz y diferencial de la enfermedad, y la optimización del uso de los fármacos existentes.

En los últimos 20 años se ha consolidado un notable desfase entre la inversión en I+D de las compañías farmacéuticas y el número de nuevos fármacos aprobados. Tomando datos de EEUU, mientras la inversión anual se ha doblado en este periodo (pasando de 27 a 49 mil millones de dólares anuales), el número de nuevos fármacos aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) estadounidense cada año no ha dejado de descender de manera casi constante desde 1997 hasta 2004, año en que se situó en niveles comparables a los de 1992 (unos 20 fármacos/año). La principal causa de este estancamiento es la escasa eficiencia del proceso de búsqueda de nuevos fármacos, pues sólo 5 de cada 1.000 nuevos compuestos testados superan las fases preclínica y de desarrollo clínico y llegan a convertirse en medicamentos aprobados.

Por otra parte, diversos estudios sugieren que los fármacos actuales se dirigen a un grupo bastante reducido y poco variado del conjunto de posibles dianas terapéuticas. Así, frente a los alrededor de 21.000 genes del genoma y los varios cientos de miles de proteínas del proteoma humano, de las que unas 3000 serían dianas terapéuticas en potencia, los fármacos actuales tan sólo están dirigidos contra unas 250-350 dianas, de las que la mayor parte son proteínas de membrana pertenecientes a unas pocas familias. Queda claro, pues, el enorme potencial de fármacos y dianas por descubrir, y la genómica ofrece distintos abordajes para ello que trataremos más adelante.



En el terreno del diagnóstico, la genética, la genómica y la proteómica, entre otras, están acelerando la búsqueda y validación de nuevos biomarcadores. La EMA (European Medicines Agency) define un biomarcador como una “característica medible del ADN o ARN que constituye un indicador de procesos biológicos normales, patológicos, y/o de respuesta a tratamientos u otras intervenciones”. En los últimos años hemos asistido a una generalización del uso de biomarcadores a todos los niveles: en las fases preclínica e inicial de desarrollo clínico (para la predicción de respuesta a nuevos fármacos y de toxicidades); en el cribado poblacional y diagnóstico precoz de enfermedades (complementando los criterios clínicos y los métodos de diagnóstico ya existentes, o proponiendo nuevos donde no los hay); y, por último, en la detección de variantes genéticas de susceptibilidad a distintas enfermedades (en el contexto del consejo genético y para guiar la adopción de medidas de prevención y seguimiento).

Finalmente, con ayuda de estas técnicas se están identificando perfiles de expresión génica (las llamadas firmas genéticas) que permiten diferenciar subgrupos dentro de una misma patología, así como pronosticar su evolución, o predecir la respuesta a fármacos.

Técnicas y métodos de análisis genómico

La transcriptómica

Se denomina así al análisis simultáneo de la expresión del conjunto de ARN mensajeros (ARNm) transcritos a partir del genoma de un organismo, tejido o célula. Por su versatilidad y capacidad de análisis en paralelo de miles de genes y muestras, los microarrays de ADN son la técnica más utilizada en el contexto de la transcriptómica y la farmacogenómica, por delante de otras en las que no entraremos, como el análisis serial de la expresión génica (SAGE).

Un microarray es una matriz de fragmentos de ADN de secuencia conocida depositados de manera automatizada, y normalmente ordenada, sobre un soporte sólido de tamaño reducido (cristal de microscopio o similar). Los primeros arrays estaban compuestos de fragmentos de ADN complementario (ADNc, monocatenario, más fácil de manipular, y de secuencia complementaria a la del ARN mensajero) representativos del conjunto de genes expresados en una célula o tejido. En un experimento típico, los



ARNm de la muestra control y la muestra problema se transcriben a ADNc, se marcan con dos fluorocromos distintos y se incuban a partes iguales con el microarray. Durante esta incubación, los fragmentos de ADN de cada muestra se emparejarán (hibridarán) de manera específica con los fragmentos de secuencia complementaria fijados en el soporte. Una vez lavado el exceso de material, se escanea el soporte para excitar con láser los fluorocromos y digitalizar las señales de luz emitidas, cuya intensidad en cada punto será proporcional al número de copias de cada ARNm en las muestras. Esto permite obtener, en un solo experimento, una “foto fija” o perfil de los niveles de expresión de cada uno de los miles de genes representados en el array.

Estos primeros arrays han dado paso a una mayor variedad actual de plataformas, que permiten estudiar con resolución variable (2-100 kb) no sólo la expresión, sino también las variaciones estructurales y de secuencia del genoma tales como los polimorfismos de un nucleótido (SNPs, por las siglas de Single Nucleotide Polymorphism), las variaciones del número de copias (CNV en sus siglas inglesas: duplicaciones o deleciones de segmentos de ADN con respecto a la secuencia de referencia), y las modificaciones llamadas epigenéticas (metilación de bases, acetilación de histonas) del ADN. Existen microarrays de densidad y resolución variable, constituidos por secuencias que cubren todo un cromosoma concreto, e incluso uno o varios genomas completos (los llamados “tiling arrays”); hoy en día son cada vez más frecuentes los arrays hechos “a medida” para estudiar, por ejemplo, todos los componentes de una vía metabólica, o de transducción de señales de interés.

El diseño de estos estudios y el análisis de sus resultados, están sujetos a numerosas consideraciones en las que sería largo detenerse. Los estudios iniciales fueron recibidos con un entusiasmo que dio paso a la cautela cuando no al escepticismo, debido a la alta variabilidad intra- e inter-muestra y plataforma observada, y por consiguiente la relativamente baja reproducibilidad de los resultados. Sin embargo, parece claro que muchos de aquellos estudios adolecían de problemas metodológicos y de diseño, tanto en lo que se refiere a las muestras estudiadas (número insuficiente, calidad desigual, datos clínicos de baja calidad) como a las hipótesis planteadas y al análisis estadístico de los datos. Gracias a los esfuerzos de estandarización, y al perfeccionamiento de las técnicas, estas limitaciones empiezan a estar en gran parte superadas, y los microarrays son hoy en día



una tecnología relativamente asequible, y de reproducibilidad comparable a otros métodos de uso habitual en diagnóstico, como la inmunohistoquímica o la hibridación in situ en sus distintas modalidades.

Las dos principales aplicaciones de los microarrays de ADN son el genotipado, y los estudios de clasificación (comparación de clases, búsqueda de clases, y predicción de clases).

Genotipado

Existen diversas plataformas comerciales de genotipado que permiten escanear el genoma completo utilizando entre 250.000 y 1 millón de SNPs como marcadores. Otra alternativa, ampliamente utilizada hoy en día tanto en investigación como en diagnóstico clínico cuando se trata de genotipar genes concretos, es la PCR “en tiempo real” (RT-PCR en sus siglas inglesas; no confundir con la técnica, ligeramente distinta, de PCR en transcripción reversa, que fue creada anteriormente y desde el principio se designó con las mismas siglas; a diferencia de la PCR en tiempo real, no es cuantitativa).

Los estudios de asociación a escala genómica utilizan microarrays de SNPs para buscar “a ciegas” genes de susceptibilidad o predisposición a distintas enfermedades, ya que la asociación de uno o varios SNPs (genotipo) con una enfermedad (fenotipo) permite acotar la búsqueda a los genes situados en las proximidades de dichos SNPs. Es importante señalar que, ante los escasos resultados cosechados en los últimos años, la utilidad de los estudios de asociación en enfermedades complejas (diabetes, cáncer, artritis, etc) ha quedado en entredicho. La opinión mayoritaria parece inclinarse por la alternativa de que la hipótesis en que se basan estos estudios, conocida por “*common disease, common variants*” sea probablemente errónea. De ser así, la predisposición a las enfermedades complejas más comunes estaría determinada por variantes genéticas mucho más raras en la población que los SNPs, por lo que sólo podrían identificarse mediante estudios de secuenciación de genomas completos en un número elevado de individuos de diferentes poblaciones. Gracias al incesante perfeccionamiento y abaratamiento de las técnicas de secuenciación, que ya permiten conocer la secuencia completa de un genoma humano en pocos días por menos de 10.000 dólares, esta posibilidad no dista mucho de realizarse, y las conclusiones que de ello se extraigan tendrán importantes repercusiones en el desarrollo de nuevos fármacos y tests diagnósticos.



Estudios de clasificación

Los microarrays de expresión se están utilizando en diversas patologías, y de forma destacada en Oncología, para clasificar con mayor precisión los distintos tipos de tumores en función de sus patrones de expresión génica. Al igual que los estudios de asociación a escala genómica, estos estudios son generadores de hipótesis en tanto en cuanto pueden revelar nuevas subclases de tumores, y mecanismos y dianas terapéuticas de la patología en cuestión, así como proporcionar marcadores diagnósticos con valor pronóstico o predictivo de respuesta a fármacos. Los estudios de comparación de clase buscan diferencias en el perfil de expresión génica de dos o más clases de tumores (o del mismo tipo de tumor en distintos estadios, antes y después de administrar un tratamiento, tras administrar dos tratamientos diferentes, etc). Los diseños de búsqueda de clase (o no supervisados) analizan un grupo de muestras de tumores muy similares según criterios clínicos y anatomopatológicos, con el fin de encontrar subclases no reconocidas previamente, y caracterizadas por perfiles específicos de expresión. Por último, en los análisis de predicción de clase (o supervisados), el objetivo es asignar un fenotipo (por ejemplo evolución de la enfermedad -supervivencia, recidiva, aparición de metástasis a distancia-, o respuesta a un fármaco o combinación de fármacos) a una muestra en función de su perfil de expresión. Como en todas las tecnologías genómicas, el número de muestras necesario para obtener suficiente potencia estadística y resultados válidos puede ser de entre cientos y unos pocos miles (menor para búsqueda y comparación de clase, o para caracterización molecular de tumores). Por esta razón, los grandes bancos de muestras asociadas a datos clínicos de calidad resultan cada vez más importantes.

Quimiogenómica / Toxicogenómica

En su definición tradicional, es el estudio a escala genómica de los efectos de un compuesto químico/toxina sobre la expresión génica, pero el concepto no ha dejado de evolucionar y ampliarse con la integración de conocimientos y tecnologías procedentes de la genómica, la biología estructural y la informática. La quimiogenómica funcional emplea compuestos de síntesis química para estudiar *in vivo* la localización y función de las proteínas a las que se unen de manera específica. El análisis y comparación de secuencias genómicas mediante algoritmos bioinformáticos



permite inferir la estructura y función de las proteínas y sus dominios, e identificar patrones de unión y de actividad que relacionan familias de compuestos con familias de proteínas. Esto facilita el cribado de quimiotecas para seleccionar compuestos prometedores, y delimita considerablemente el rango de compuestos a testar, con el consiguiente ahorro de tiempo y costes. Otro campo de aplicación es la identificación, en hepatocitos *in vitro* y en modelos animales, de firmas genéticas de toxicidad hepática para descartar en fase preclínica aquellos compuestos que más adelante presentarían perfiles de toxicidad inaceptable.

Interferencia de ARN (RNAi)

Se trata de un mecanismo innato de control post-transcripcional de la expresión génica, por el que ARN pequeños de doble cadena se unen de manera específica a los ARNm induciendo su degradación. Estos ARN inhibidores pueden diseñarse y sintetizarse en el laboratorio para inhibir la expresión de genes concretos. Con el desarrollo de librerías de RNAi que cubren la totalidad del genoma, ahora es posible inhibir de manera sistemática y en paralelo miles de genes, y analizar los fenotipos asociados con la pérdida de función de cada uno de ellos. Por su especificidad y bajo coste, esta tecnología se está aplicando a la identificación y validación de biomarcadores y nuevos compuestos, así como en la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas, tales como genes esenciales para la supervivencia de células tumorales, genes responsables del fenotipo tumoral, genes supresores de tumor -en combinaciones letales sintéticas-, y genes implicados en los mecanismos de sensibilidad y resistencia a fármacos. En lo que se refiere a posibles aplicaciones terapéuticas de la RNAi, se han conseguido resultados muy prometedores en modelos murinos de la enfermedad de Huntington y de la esclerosis lateral amiotrófica, y se están realizando los primeros ensayos clínicos en humanos para tratar la degeneración macular asociada a la edad.

Bioinformática

La catalogación e interpretación del volumen ingente de datos generado por las técnicas de secuenciación y análisis de la expresión génica a gran escala no sería posible sin la bioinformática. Las dos principales áreas de aplicación de herramientas informáticas son la creación de bases de datos centralizadas y el desarrollo de algoritmos que permiten compa-



rar secuencias y establecer relaciones estructurales entre ellas, así como predecir la función de genes, proteínas y compuestos nuevos a partir de sus homologías de secuencia con otras ya conocidas. Asimismo, la bioinformática tiene especial relevancia en el análisis e interpretación de microarrays de ADN y mapas de proteínas, dado que estas técnicas generan decenas e incluso centenares de miles de datos en cada experimento.

Firmas genéticas como marcadores pronósticos y predictivos de respuesta a fármacos

Como se ha comentado anteriormente, en el terreno del diagnóstico, la genética, la genómica, la proteómica, etc, pueden acelerar la identificación, cualificación y validación clínica de biomarcadores.

Los biomarcadores juegan un importante papel en medicina, siendo ya piezas claves para el descubrimiento y desarrollo de fármacos. El reto para los biomarcadores es facilitar la valoración de la eficacia y la seguridad de los fármacos de la forma más precoz y consistente posible.

Los marcadores bioquímicos y moleculares se han utilizado durante siglos para la caracterización y el diagnóstico de las enfermedades. La utilización conjunta de biomarcadores clásicos y actuales incrementa la posibilidad de tener fármacos más eficaces y seguros en un menor periodo de tiempo.

Una definición amplia de biomarcador es la que incluye todos los factores que pueden ser medidos objetivamente que sirven como indicadores de procesos biológicos normales o patológicos y que pueden ser utilizados para la monitorización de la respuesta a las intervenciones terapéuticas. Los biomarcadores pueden aumentar el conocimiento del metabolismo de un fármaco, su mecanismo de acción, su eficacia y/o seguridad, facilitar la predicción de la respuesta al tratamiento y profundizar en la definición molecular de la enfermedad e informar de la evolución de la misma.

En el desarrollo de fármacos los biomarcadores pueden clasificarse en tres categorías que están relacionadas entre sí. Los biomarcadores farmacológicos facilitarían el conocimiento de la farmacocinética, de la farmacodinamia y del mecanismo de acción del fármaco en un determinado paciente. Esta categoría de marcadores ha sido, hasta hace poco, la más frecuentemente utilizada en el desarrollo de nuevos fármacos. Sin embargo, el conocimiento más profundo de las bases moleculares de la enferme-



dad, y con ella, de vías de señalización implicadas y nuevos candidatos para la intervención terapéutica, comienzan a cobrar enorme importancia otros dos tipos de marcadores. Los biomarcadores de enfermedad, ayudarían a conocer la predisposición que puede tener un paciente a padecer una determinada patología, pueden ayudar a la detección precoz de la misma, a evaluar el pronóstico y a valorar la posibilidad de recurrencia. Los biomarcadores diagnósticos, facilitarían la elección del tratamiento para cada paciente y servirían para predecir y/o monitorizar la respuesta a ese tratamiento. Algunos marcadores bien conocidos y de amplia utilización en la práctica habitual, como HER2, pertenecen a ambas categorías, pues su sobreexpresión posee tanto valor pronóstico (de evolución del cáncer de mama) como predictivo (de respuesta a trastuzumab).

Por tanto el objetivo final sería identificar una serie de biomarcadores, que puedan caracterizar la enfermedad, que sean medidos de forma consistente y que ayuden a tomar decisiones precoces y correctas en la selección de fármacos.

El desarrollo de biomarcadores implica realizar una evaluación similar a la que se hace en el desarrollo de un nuevo fármaco; esto quiere decir que se trata de un proceso largo, complejo, y que además requiere importantes recursos materiales y humanos.

Los biomarcadores abren una nueva etapa en el desarrollo de fármacos. En la actualidad se realiza un desarrollo clásico, empezando desde la síntesis de la molécula, su estudio en animales de experimentación, su paso al humano con las consiguientes fases de investigación, hasta la comercialización. Los biomarcadores pueden desarrollarse para ser utilizados en la fase preclínica facilitando la selección de modelos animales y de los compuestos líderes que se testarán, demostrando los mecanismos de acción *in vitro* e *in vivo* que pueden ser utilizados para predecir los efectos de los fármacos y el régimen de tratamiento en humanos. En la fase de investigación clínica, los biomarcadores pueden dar lugar a un desarrollo más rápido de los fármacos y a una mayor selectividad de los pacientes a los que van dirigidos.

Adicionalmente a lo comentado, se están identificando perfiles de expresión génica (las llamadas firmas genéticas). La disponibilidad de tecnologías para el análisis genético de muestras de tejidos ha abierto la puerta para la caracterización molecular de las enfermedades. El objetivo de esta búsqueda es conseguir un mejor sistema para clasificar las patológi-



as, caracterizarlas, tener posibilidad de dar un pronóstico más certero e incrementar la habilidad para administrar el tratamiento más adecuado a cada paciente. El concepto de firma genética se ha desarrollado en los últimos años y ha adquirido especial importancia en el campo de la Oncología, habiendo actualmente numerosas publicaciones en este sentido. Otras áreas en las que se está trabajando con la firma genética son la enfermedad de Alzheimer, el riesgo cardiovascular, etc.

Como ejemplo práctico de cambio de uso de factores pronósticos clásicos a la utilización de factores moleculares, se puede citar el estudio MINDACT (Microarray In Node Negative Disease may Avoid Chemo Therapy). Este es un estudio multicéntrico, prospectivo en fase III que evaluará el papel de la firma genética pronóstica de 70 genes en la caracterización de los pacientes con cáncer de mama con buen y mal pronóstico. Adicionalmente intentará identificar qué pacientes podrían evitar el tratamiento con quimioterapia adyuvante sin afectar la supervivencia libre de metástasis a distancia.

Otro importante ensayo clínico de validación prospectiva de una firma genética es el TAILORx. Este ensayo pretende evaluar el efecto de la quimioterapia en mujeres con un riesgo medio de recurrencia, determinado por el Oncotype Dx. Oncotype Dx ya se comercializa como un perfil de expresión génica que cuantifica la probabilidad de recurrencia y el posible beneficio de la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama en estadios I y II, sin nódulos, ER-positivo y tratadas con tamoxifeno.

A pesar de haberse descrito varias decenas de firmas genéticas con teórico valor pronóstico y predictivo en distintos tipos de tumores, existen todavía diversos problemas que impiden su traslación a la práctica clínica, como ha puesto de relieve una revisión reciente de Subramanian y Simon enfocada en las firmas genéticas de cáncer de pulmón. Para estos autores, los estudios publicados en este campo adolecen de problemas en su diseño, metodología y plan de análisis estadístico, entre otros. En particular, no plantean con claridad la pregunta de relevancia clínica a la que pretenden dar respuesta, ni tienen en cuenta los criterios clínico-patológicos habitualmente empleados en la práctica clínica. En estas condiciones, tal vez no resulte sorprendente que ninguna de estas firmas pronósticas en cáncer de pulmón sea un mejor predictor del riesgo que los criterios clínico-patológicos habituales. Para que estas firmas genéticas se incorporen al repertorio de técnicas diagnósticas a disposición del oncólogo, será



imprescindible demostrar no sólo su validez clínica (es decir, que sirven para estratificar el riesgo de los pacientes como pretenden), sino también su utilidad en el manejo clínico de los pacientes (es decir, que complementan y/o sustituyen a los criterios clínico-patológicos proporcionando una evaluación más precisa del riesgo de aquellos grupos de pacientes de clasificación incierta). Esto sólo será posible planteando los estudios de microarrays con una mayor exigencia metodológica y estadística, y una atención mucho mayor a su posible relevancia clínica

Biomarcadores y medicina personalizada

Con el desarrollo imparable de la Medicina Personalizada, impulsada por los avances en el conocimiento que posibilitan las nuevas tecnologías de análisis genómico y de secuenciación, cabe preguntarse cuál sea el momento más adecuado para introducir los biomarcadores y la genómica en el desarrollo de fármacos.

En el caso del cáncer, ejemplo por excelencia de enfermedad compleja y heterogénea, el concepto de Medicina Personalizada basada en biomarcadores y terapias dirigidas es una realidad desde hace años, al menos en algunos de los tumores más prevalentes. Es el caso, entre otros, de las parejas marcador/fármaco HER2/trastuzumab (cáncer de mama y gástrico), EGFR/gefitinib-erlotinib (cáncer de pulmón), CYP2D6/tamoxifeno (cáncer de mama) y KRAS/cetuximab-panitumumab (cáncer colorrectal), por citar sólo algunos ejemplos.

El éxito de estos abordajes personalizados está conduciendo a una integración cada vez mayor del desarrollo de fármacos y tests diagnósticos acompañantes, y a una incorporación cada vez más temprana de los biomarcadores en el desarrollo preclínico y clínico de nuevos fármacos. Muchos de los ejemplos citados en el párrafo anterior corresponden a la incorporación de biomarcadores en estudios retrospectivos, o en estudios prospectivos pero realizados después del registro del fármaco correspondiente sin restricción de indicación. Sin embargo, esta concepción del desarrollo clínico como conducente a la aprobación de un fármaco beneficioso para todos los pacientes afectados por una enfermedad (el concepto del *blockbuster*), está siendo abandonada en la actualidad en favor del desarrollo de fármacos dirigidos a subgrupos más restringidos de pacientes, identificables mediante biomarcadores, en los



que el fármaco resulte menos tóxico y mucho más eficaz (fármacos denominados *nichebusters*).

Así, no es de extrañar que el consenso actual sea que no sólo es posible, sino conveniente, incorporar el conocimiento derivado de la genética y la biología molecular desde la fase I o, incluso, desde un estadio algo más precoz que se ha dado en llamar fase 0 y que trataremos a continuación. En efecto, con más de 800 agentes anticancerosos en desarrollo en la actualidad, y una cada vez mayor dificultad para reclutar pacientes para los ensayos fase I, nos encontramos en el momento idóneo para optimizar el proceso mediante las nuevas herramientas que la genómica y la biología molecular ponen a nuestro alcance.

Tradicionalmente, los ensayos fase I están destinados a evaluar la toxicidad y a determinar la dosis máxima tolerada de la molécula en investigación. Sin embargo, a diferencia de los agentes citotóxicos, la mayoría de las nuevas terapias dirigidas actúan a dosis mucho menores que la dosis máxima tolerada, y el beneficio clínico y la toxicidad no aumentan por igual al aumentar la dosis. De ahí que los nuevos diseños de ensayos fase I pretendan evaluar los nuevos agentes no solo en cuanto a su toxicidad, sino también en cuanto a efectos moduladores sobre su diana molecular, así como posibles efectos antitumorales. Un ejemplo de este tipo de diseño se basa en el tradicional 3+3 de los ensayos fase I, pero adaptado para examinar la respuesta en lugar de la toxicidad. En este diseño, se trata de encontrar la dosis más baja que permite obtener una respuesta (nivel de actividad) predeterminada.

Otro campo de creciente importancia en el desarrollo clínico temprano es el de las combinaciones de moléculas. Los ensayos fase I clásicos se realizan con un solo agente o molécula en investigación, pero en la práctica clínica, cada vez son más frecuentes las combinaciones de fármacos que actúan sobre la misma diana o vía de señalización, o sobre varias a la vez, con efectos terapéuticos aditivos y en ocasiones sinérgicos. Hasta ahora, los ensayos de búsqueda de dosis en combinaciones se basaban en diseños de un solo brazo. En la actualidad, los nuevos diseños incluyen varios brazos de tratamiento, con frecuencia para investigar una dosis única de uno de los agentes, en combinación con múltiples dosis de un segundo agente.

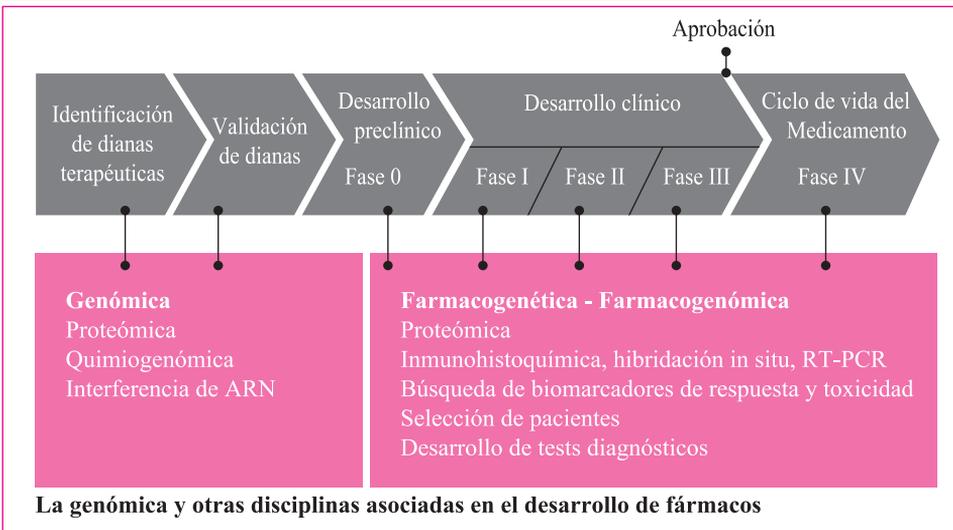
Una manera de incorporar el enfoque de Medicina Personalizada a los primeras fases de desarrollo clínico consiste en, “enriquecer” la población de pacientes reclutados, buscando pacientes cuyos tumores expre-



san (o no) uno o más marcadores determinados (mutación específica, sobreexpresión de una diana, etc.).

Los estudios denominados “fase 0” se llevan a cabo previamente a los ensayos clínicos fase I, y su principal utilidad es aportar criterios adicionales para decidir la entrada o no de una nueva molécula en el desarrollo clínico. Su principal ventaja es que, a diferencia de los estudios preclínicos clásicos, se realizan en humanos, siempre con grupos pequeños de menos de 10 pacientes, que son expuestos a la nueva molécula en investigación durante un periodo de tiempo limitado (no superior a una semana). La *Food and Drug Administration* (FDA) norteamericana publicó en 2006 unas directrices para este tipo de estudios fase 0, y ya se han publicado resultados muy concluyentes obtenidos mediante este tipo de abordaje. (Figura 1)

Figura 1. La genómica y otras disciplinas asociadas en el desarrollo de fármacos.



Estudios de biomarcadores en el desarrollo clínico de nuevos fármacos

El *National Cancer Institute* (NCI) estadounidense ha publicado recientemente unas directrices destinadas a la realización de todo el potencial que ofrece la incorporación de biomarcadores al desarrollo clínico de nuevos fármacos. Estas directrices recomiendan realizar los estudios de biomarcadores conjuntamente con los estudios farmacocinéticos clásicos, y



priorizar aquellos biomarcadores para los que se disponga de una base científica sólida que explique un posible mecanismo de acción con relevancia clínica, así como su toxicidad. Asimismo, para la determinación analítica de estos marcadores, se recomienda utilizar, en la medida de lo posible ensayos robustos y bien caracterizados para su uso en humanos y/o muestras humanas. En este tipo de estudios, complejos desde el punto de vista conceptual y material, pero también logístico, debe destacarse el papel fundamental de la colaboración entre las instituciones públicas y privadas, y la utilización de laboratorios centrales de referencia que permitan estandarizar las metodologías de ensayo, reactivos, y calibradores.

Hasta la fecha, la mayoría de los estudios con biomarcadores han evaluado muestras de tumor obtenidas por biopsia, pero en muchos casos puede ser factible (y preferible) desarrollar biomarcadores medibles mediante técnicas no invasivas como estudios de imagen, o en tejidos normales, o en sangre.

Los protocolos de estudios de biomarcadores deben incluir información completa y detallada tanto sobre el propio biomarcador como sobre el ensayo analítico empleado para las determinaciones del mismo. En primer lugar, es importante proponer una hipótesis sobre la posible utilidad del biomarcador y su impacto en el desarrollo del nuevo agente terapéutico. Otras consideraciones importantes son la validez y adecuación del método de determinación analítica del biomarcador y los datos que apoyan la idoneidad (*fit for purpose*) del biomarcador y su cualificación clínica. Además, la propuesta del estudio debe contener información sobre la probabilidad de que el biomarcador sea relevante para la población e intervención del ensayo, y que se pueda medir de manera fiable y robusta en la población y muestras del estudio.

Los tamaños de muestra de los primeros ensayos clínicos son generalmente demasiado pequeños para generar conclusiones estadísticamente robustas sobre biomarcadores, aunque los resultados pueden ser enormemente informativos y de incalculable valor a la hora de orientar las siguientes fases del desarrollo clínico.

Pueden distinguirse tres niveles de validación de un marcador: validación analítica, validación clínica y utilidad clínica. La validación analítica no requiere por lo general estudios prospectivos y consiste en demostrar la idoneidad de la prueba analítica empleada para determinar el biomarcador. En cambio, la validación y la utilidad clínicas plantean muchos más



problemas ya que necesitan ser probadas en ensayos clínicos, preferentemente prospectivos, aunque en este punto hay controversia y hasta ahora las autoridades reguladoras europea y estadounidense han adoptado posiciones distintas al respecto. En la actualidad, la mayor parte de los programas de desarrollo clínico de nuevos fármacos contemplan la recogida de muestras de los pacientes para la realización de estudios de biomarcadores prospectivos y/o retrospectivos. Para ello, se empiezan a utilizar nuevos diseños de ensayos clínicos como los apuntados más arriba, y que pasan por la estratificación de pacientes en función del resultado de la determinación de uno o más marcadores, o, cuando la evidencia disponible lo permite, “enriqueciendo” la población del ensayo reclutando únicamente pacientes positivos o negativos para uno o varios marcadores.

Aspectos éticos y legales

La Genómica y la Farmacogenómica, abren grandes perspectivas en la prevención y el tratamiento de las enfermedades, al tiempo que presentan incertidumbres y plantean interrogantes de orden ético y legal por su potencial impacto sobre la dignidad, la libertad y los derechos de las personas. La secuenciación de genomas humanos completos y su inclusión en diversas bases de datos de acceso público, representan hitos en la investigación genética, y son una buena oportunidad para estudiar las implicaciones éticas, sociales y clínicas de este tipo de información.

Como se ha señalado, disponer de muestras biológicas debidamente registradas y almacenadas es un requisito ineludible para la investigación genética, y para ello deben existir establecimientos de gestión pública, o privada sin ánimo de lucro, que acojan colecciones de muestras biológicas organizadas como unidades técnicas con criterios de calidad, orden y destino con fines terapéuticos o de investigación biomédica, es decir, que aseguren la idoneidad de la obtención y del mantenimiento de las mismas.

Merece la pena recordar que una muestra biológica humana, es una parte de nuestro cuerpo separada del mismo, y a la vez un soporte de datos, ya que alberga ácidos nucleicos, y contiene por lo tanto la dotación genética característica y única de una persona. Los datos potencialmente extraíbles de estas muestras por medio de estudios genéticos presentan características específicas que los hacen diferentes de los datos de salud en general: ofrecen información cuya relevancia puede no ser obvia en el momento de



obtenerse, así como sobre predisposiciones a enfermedades incluso en personas asintomáticas; son constantes a lo largo de la vida, e incluso después de muertos; se heredan: se comparten con la familia biológica y se pueden transmitir a la descendencia. Todo lo anterior puede implicar conflictos de intereses y condicionamientos previos para el sujeto.

Las tecnologías de secuenciación del ADN, cada día son más económicas, y junto al previsible aumento de la disponibilidad y uso de tests genéticos, no está lejano el día en que será técnicamente viable y económicamente factible realizar de forma rutinaria el genotipado más o menos extenso de un paciente o la secuenciación íntegra de su genoma. En la medida en que nuestros datos genéticos personales se vayan integrando dentro de los cuidados clínicos rutinarios, sólo deberán tenerse en cuenta en la toma de decisiones médicas aquellos resultados de pruebas genéticas clínicamente significativos. Por ello será imprescindible una correcta formación de los médicos y otros profesionales sanitarios, que los capacite para integrar los resultados de las pruebas genéticas en la toma de decisiones clínicas y para determinar cuál es la mejor manera de presentar toda esta información genética personal a los pacientes, incluidos los casos de aquellos que no quieran conocerla.

La mayoría de países desarrollados cuenta con legislación de distinto rango, alcance y naturaleza sobre análisis genéticos, biobancos y muestras biológicas. No obstante, el esfuerzo legislador deberá incrementarse para integrar tanto los avances técnicos y científicos como las demandas sociales y las conclusiones del debate ya en curso sobre las implicaciones éticas de la introducción de estas tecnologías en la práctica clínica habitual.

En conclusión el potencial del uso clínico de la información genética es enorme; sin embargo, su correcta integración en los cuidados clínicos rutinarios necesita contar con unas normas inequívocas, una colaboración multidisciplinar y la rigurosa consideración de todas las implicaciones éticas, sociales y clínicas.

Conclusiones

A partir de los avances en Genómica y Farmacogenómica, se están poniendo las bases para la denominada Medicina Individualizada. Esta nueva concepción de la Medicina, pretende generar una unión consistente entre el perfil genético y molecular del individuo y el perfil clínico de la



enfermedad, ayudando a los profesionales de la Medicina a personalizar el tratamiento de cada paciente, para administrar el medicamento adecuado, a las dosis correctas, y salvaguardar la eficacia y seguridad del mismo.

Es importante resaltar que la Farmacogenómica, los tests genéticos y otras técnicas asociadas, no serán la panacea, ni deberán ser aplicables a todos los pacientes en todas las patologías, lo que, además de no ser coste-efectivo en muchos casos, entraría en contradicción con los fines perseguidos por el propio concepto de la Medicina Individualizada. Estamos ante un conjunto de nuevas herramientas muy potentes y capaces de proporcionar criterios para la toma de decisiones clínicas, y este sentido no radicalmente distintas a los valores de laboratorio, los datos de exploración física, un electrocardiograma o una prueba de imagen. De esta manera, si en ocasiones el resultado de un test genético será el criterio de más peso para orientar al clínico en el diagnóstico y elección de tratamiento, en otras será un criterio más que complementará al resto.

Nos encontramos en la actualidad en un punto de inflexión en la medicina clínica: cambiar de pruebas de diagnóstico específicas para enfermedades concretas a ensayos mucho más precisos que contemplan los subtipos moleculares de cada patología, así como la variabilidad genética individual. En el caso de las enfermedades complejas, todavía no entendemos del todo los efectos, a menudo modestos, de las variantes genéticas descubiertas, y en gran medida sus interacciones entre sí y con factores exógenos que siguen sin conocerse.

La creciente actividad en este área de conocimiento, incluye campos como la genómica comparativa con más de 300 genomas secuenciados, la genómica funcional referida al estudio sistemático de la expresión de genes y a su control, la proteómica, particularmente en composición de organelas y detección de mapas de interacción completos en proteomas, el estudio de la variabilidad individual con los proyectos de catalogación sistemática de SNPs (polimorfismos de un sólo nucleótido), elementos funcionales, modificaciones epigenéticas, y otros tipos de variabilidad del genoma, y la determinación de las bases genéticas de las enfermedades complejas mediante estudios de asociación a escala genómica. Al mismo tiempo, empiezan a desarrollarse aproximaciones globales como la biología y la patología de sistemas, que pretenden integrar el inmenso caudal de datos obtenido mediante estas técnicas de análisis masivo.

La Bioinformática es considerada como un pilar imprescindible en los



proyectos de genómica y proteómica, en los que es necesario procesar una cantidad ingente de información para organizar resultados, analizarlos, generar hipótesis y proponer nuevos experimentos. La gestión de la información en genómica se ha convertido en uno de los mayores retos a los que se enfrenta la tecnología de la información en este comienzo de siglo. Las secuencias de genes y proteínas, junto a la información experimental están almacenadas en centenares de repositorios y bases de datos, que contienen información altamente especializada de composición muy heterogénea, que precisan del desarrollo de nuevas tecnologías que permitan la operación integrada de todo lo anterior. También será crucial la estandarización y validación de métodos, condición indispensable para su introducción en la práctica clínica habitual.

Toda la materia recogida en este capítulo, está en permanente, imparable y rápido cambio, posiblemente más que en otras muchas áreas, por lo que sólo hemos pretendido establecer unos conceptos básicos, que permanezcan un tiempo, seguros de que exigirán del lector actualización constante.

Referencias bibliográficas:

- Court MH. A Pharmacogenomics primer. *J Clin Pharmacol*. 47:1087-1103. 2007.
- Cowell JK, Hawthorn L. The application of microarray technology to the analysis of the cancer genome. *Current Molecular Medicine*. 7:103-120. 2007.
- Floyd E, McShane TM. Development and use of Biomarkers in Oncology Drug Development. *Toxicologic Path*, 32 (suppl.1): 106-115. 2004.
- Topol EJ, Murray SS, Frazer KA. The genomics gold rush. *JAMA*. 298:218-221. 2007.
- Hopkins MA, Ibarreta D, Gaisser S y cols. Putting pharmacogenetics into practice. *Nature Biotechnology*. 24:403-410. 2007.
- Iorns E, Lord CJ, Turner N, Ashworth A. Utilizing RNA interference to enhance cancer drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*. 6:556-568. 2007.
- Jorgenson E, Witte JS. Genome-wide association studies of cancer. *Future Oncol*. 3:419-427. 2007.
- Dickson SP, Wang K, Krantz I, Hakonarson H, Goldstein DB. Rare variants create synthetic genome-wide associations. *PLoS Biology*, 8:e1000294. 2010.
- Liu R, Wang X, Chen GY, et al. The prognostic role of a gene signature from tumorigenic breast-cancer cells. *N Engl J Med*, 356:217-226. 2007.
- Foekens JA, Atkins D, Zhang Y, Sweep FCGJ, Harbeck N, Paradiso A, Cufer T, Sieuwerts AM, Talantov D, Span PN, Tjan-Heijnen VCG, Zito AF, Specht K, Hoefler H, Golouh R, Schittulli F, Schmitt M, Beex LVAN, Klijn JGM, Wang Y. Multicenter validation of a Gene Expression-Based Prognostic Signature in Lymph Node-Negative



- Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 24: 1665-1671. 2006.
- Van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med*, 347:1999-2009. 2002.
 - Sotiriou C, Piccart M. Taking gene-expression profiling to the clinic: when will molecular signatures become relevant to patient care? *Nature Reviews Cancer*. 7:545-553. 2007.
 - Masagué, J. Sorting Out Breast-Cancer Gene Signatures. *N Engl J Med*, 356:294-297. 2007.
 - Pusztai L. Chips to bedside: incorporation of microarray data into clinical practice. *Clin Cancer Res*. 12:7209-7214. 2007.
 - Subramanian J, Simon R. Gene expression-based prognostic signatures in lung cancer: ready for clinical use. *J Natl Cancer Inst*, 102:1-11. 2010.
 - Simon R. Clinical trial designs for evaluating the medical utility of prognostic and predictive biomarkers in oncology. *Personalized Med*, 7:33-47. 2010.
 - Ivy SP, Siu L, Garrett-Mayer E, Rubinstein L. Approaches to phase I clinical trial design focused on safety, efficiency and selected patient populations: A report from the Clinical Trial Design Task Force of the National Cancer Institute Investigational Drug Steering Committee. *Clin Cancer Res* 2010;16:1726-36.
 - Forster MD, Saijo N, Seymour L, Calvert AH. Performing phase I clinical trials of anticancer agents: perspectives from within the European Union and Japan. *Clin Cancer Res* 2010;16:1737-44.
 - Dancey JE, Dobbin KK, Groshen S, et al. Guidelines for the development and incorporation of biomarker studies in early clinical trials of novel agents. *Clin Cancer Res* 2010;16:1745-55.
 - Ely S. Personalized medicine: individualized care of cancer patients. *Transl Res* 2009;154:303-8.
 - Hoskins JM, Carey LA, McLeod HL. CYP2D6 and tamoxifen: DNA matters in breast cancer. *Nat Rev Cancer* 2009;9:576-86.
 - LoRusso PM. Phase 0 clinical trials: an answer to drug development stagnation? *J Clin Oncol* 2009;27:2586-8.
 - Takimoto CH. Pharmacokinetics and pharmacodynamic biomarkers in early oncology drug development. *Eur J Cancer* 2009;45:436-8.
 - Seymour S, Ivy SP, Sargent D, Spriggs D, Baker L, Rubinstein L. The design of phase II clinical trials testing cancer therapeutics: Consensus recommendations from the Clinical Trial Design Task Force of the National Cancer Institute Investigational Drug Steering Committee. *Clin Cancer Res* 2010;16:1764-9. 1718.
 - Wagner JA. Strategic approach to fit-for-purpose biomarkers in drug development. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:631-51.
 - Chau CH, Rixe O, McLeod H, Figg WD. Validation of analytic methods for biomarkers used in drug development. *Clin Cancer Res* 2008;14:5967-76.

Capítulo 15 Inspecciones de ensayos clínicos

Carmen Aguado Menéndez

*Jefe de Área de Investigación Clínica y EPAS.
Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.*

Esquema del capítulo

- Introducción
- Inspecciones de ensayos clínicos
- Marco legal
- Inspectores de buena práctica clínica
- Normas comunes y procedimientos de inspección de buena práctica clínica
- Tipos de inspecciones de ensayos clínicos
- Procedimiento general para la realización de inspecciones de ensayos clínicos
- Inspecciones de ensayos clínicos a promotores
- Inspecciones de ensayos clínicos en centros de investigación
- Consecuencias de las inspecciones
- Referencias bibliográficas



Introducción

El presente capítulo va dirigido a los profesionales que participan en la realización de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano, especialmente promotores e investigadores, y a todos aquellos interesados en los aspectos legales y de control de la realización de ensayos clínicos.

La investigación clínica con medicamentos es una herramienta fundamental para el avance científico, pero tiene además una importante dimensión económica y social.

Esta actividad requiere ineludiblemente la participación de seres humanos y por ello, debido a la necesidad de conciliar investigación clínica y protección de los sujetos sometidos a estudios clínicos, existe una estricta normativa reguladora que contempla su tratamiento jurídico, estableciendo con precisión las funciones y responsabilidades de todos los agentes implicados en su realización.

Esta normativa establece, entre otros aspectos, las competencias en materia de inspección que ostentan las autoridades reguladoras.

A lo largo del capítulo se desarrollan los aspectos generales de la inspección de ensayos clínicos y el marco legal que regula esta actividad. Se contemplan también los requisitos de formación y cualificación de los inspectores de Buena Práctica Clínica (BPC) y las normas comunes y procedimientos de las inspecciones de BPC. A continuación se describen los principales aspectos a comprobar en la inspección de promotores de ensayos clínicos y centros de investigación, finalizando con un apartado dedicado a las consecuencias de las inspecciones de ensayos clínicos.

Los **principales términos** utilizados en este capítulo se definen en las normas de BPC vigentes actualmente en la Unión Europea (CPMP/ICH/135/95) como:

Autoridades reguladoras: Organismos que tienen el poder de legislar. En la guía de BPC de la ICH, esta expresión incluye a las autoridades que revisan los datos clínicos presentados y aquellas que realizan inspecciones.

Buena Práctica Clínica (BPC): norma internacional de calidad ética y científica aplicable al diseño, realización, registro y comunicación de los ensayos clínicos en los que participen seres humanos.

Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC): Organismo independiente constituido por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, encargado de velar por la protección de los derechos, la seguridad y el



bienestar de los sujetos que participan en un ensayo clínico y de proporcionar una garantía pública al respecto mediante, entre otras, la evaluación y emisión de un dictamen referente al protocolo del ensayo, la idoneidad del investigador, la adecuación de las instalaciones, así como los métodos y materiales que serán utilizados para obtener y documentar el consentimiento informado de los sujetos del ensayo.

Cumplimiento: la observancia de todos los requisitos relacionados con el ensayo, de las normas de BPC y de la normativa vigente.

Documentos fuente: Documentos originales, datos y registros, p.ej. historias clínicas, gráficas clínicas y administrativas, informes de laboratorio, memorando, diarios de los sujetos, cuestionarios de evaluación, registros de dispensación de fármacos, datos registrados por instrumentos informatizados, copias o transcripciones certificadas después de su verificación como copias exactas, microfichas, negativos fotográficos, microfilms o medios magnéticos, radiografías, archivos de los sujetos y registros guardados en la farmacia, en los laboratorios y en los departamentos médico-técnicos implicados en el ensayo clínico.

Garantía de calidad: Todas aquellas actividades planificadas y sistematizadas que se establecen para asegurar que el ensayo se realiza y que los datos se generan, documentan (registran) y comunican conforme a la guía de la Buena Práctica Clínica y la normativa pertinente.

Inspección: Revisión oficial por una autoridad competente de los documentos, las instalaciones, los archivos, los sistemas de garantía de calidad y cualesquiera otros elementos que la autoridad competente considere relacionados con el ensayo clínico y que puedan encontrarse en el lugar del ensayo, en las instalaciones del promotor y/o del organismo de investigación por contrato, o en cualquier otro establecimiento que la autoridad competente considere oportuno inspeccionar.

Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT): Instrucciones escritas y detalladas para lograr la uniformidad en la realización de una función específica.

Requisitos legales pertinentes: Cualquier ley o normativa dirigida a la realización de ensayos clínicos con medicamentos en investigación.

Inspecciones de ensayos clínicos

Se define la inspección de ensayos clínicos con medicamentos como *la revisión oficial por una autoridad competente de los documentos, las ins-*



talaciones, los archivos, los sistemas de garantía de calidad y cualesquiera otros elementos que la autoridad competente considere relacionados con el ensayo clínico y que puedan encontrarse en el lugar del ensayo, en las instalaciones del promotor y/o del organismo de investigación por contrato, o en cualquier otro establecimiento que la autoridad competente considere oportuno inspeccionar.

Las inspecciones de ensayos clínicos pueden tener lugar:

- a) Antes, durante o después de la realización de los ensayos clínicos.
- b) Como parte de la verificación de las solicitudes de autorización de comercialización de un medicamento.
- c) Como seguimiento de éstas.

Las inspecciones de los ensayos clínicos se realizan con un triple objetivo:

- a) Determinar si el ensayo se realiza de conformidad con las normas de Buena Práctica Clínica.
- b) Determinar si el ensayo se realiza cumpliendo los requisitos legales pertinentes.
- c) Determinar si el ensayo se realiza de acuerdo con el protocolo del estudio aprobado por la autoridad reguladora y con los procedimientos normalizados de trabajo del promotor.

Mediante las inspecciones, la autoridad reguladora comprueba si durante la realización de un ensayo clínico se han respetado los derechos, seguridad y bienestar de los participantes en el ensayo y si los datos obtenidos son fiables.

Se trata en definitiva de garantizar la protección de los sujetos del ensayo y la credibilidad de los resultados, evitando errores y fraudes.

Marco legal

En el ámbito de la Unión Europea el marco legal en materia de inspección de ensayos clínicos se contempla en dos Directivas: **Directiva 2001/20/CE** del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y **Directiva 2005/28/CE** de la Comisión de 8 de abril de 2005, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación



de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos productos.

Así, la Directiva 2001/20/CE establece en sus considerandos que la verificación de la conformidad con las buenas prácticas clínicas y la inspección de los datos, la información y los documentos para comprobar que han sido producidos, registrados y comunicados correctamente, son indispensables para justificar la participación de seres humanos en los ensayos clínicos.

El artículo 15º de esta Directiva constituye el marco legal para la realización de las inspecciones de ensayos clínicos en los países de la Unión Europea, estableciendo que los Estados miembros designarán inspectores encargados de inspeccionar los lugares relacionados con la realización de los ensayos clínicos y, en concreto, el centro o centros de ensayo, el lugar de fabricación del medicamento en investigación, cualquier laboratorio de análisis utilizado en el ensayo clínico y/o las instalaciones del promotor.

Asimismo se contemplan los procedimientos a seguir en la realización de las inspecciones, los informes de inspección, la cualificación de los inspectores y la posibilidad de realizar estas inspecciones en terceros países fuera de la Unión Europea. Estos aspectos son más ampliamente desarrollados en la Directiva 2005/28/CE.

En nuestro país la **Ley 29/2006**, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, dedica su Título III a las garantías de la investigación de los medicamentos de uso humano. Así, establece que todos los ensayos clínicos, incluidos los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, deben ser diseñados, realizados y comunicados de acuerdo con las normas de buena práctica clínica y con respeto a los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo, que prevalecerán sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

En este sentido asigna a las Administraciones sanitarias facultades inspectoras en materia de ensayos clínicos, pudiendo investigar incluso las historias clínicas individuales de los sujetos del ensayo. Asimismo, podrán realizar la interrupción cautelar del ensayo comunicándolo de inmediato a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Las exigencias de la Directiva 2001/20/CE se incorporaron a la legislación española a través del **Real Decreto 223/2004**, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Esta norma dedica su Capítulo IX a la verificación del cumplimiento de las



normas de buena práctica clínica, que se llevará a cabo a través de las oportunas inspecciones por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y por las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas.

Finalmente la **Orden SCO/256/2007**, de 5 de febrero, parcialmente modificada por la **Orden SCO/362/2008**, de 4 de febrero, incorpora a nuestra legislación las exigencias de la Directiva 2005/28/CE, que define los principios y directrices detalladas de la buena práctica clínica, siendo los inspectores los que garantizan en la práctica el carácter efectivo de dichas disposiciones, para lo cual deben estar debidamente cualificados, debiendo asimismo ser detallados y transparentes los procedimientos de inspección.

Al mismo tiempo, y en el ámbito de sus competencias, algunas Comunidades Autónomas han publicado normativa referente a ensayos clínicos en desarrollo de la legislación nacional.

Inspectores de buena práctica clínica

La Directiva 2005/28/CE y por consiguiente la Orden SCO/256/2007, determinan normas y criterios mínimos para la cualificación de los inspectores, en particular en relación con sus estudios y su formación.

Para la realización de inspecciones se exige formación universitaria en farmacia, medicina, farmacología, toxicología u otras disciplinas pertinentes. Son las administraciones sanitarias las que deben garantizar la formación y la cualificación de los inspectores, así como la experiencia necesaria para llevar a cabo una inspección. La formación debe abarcar, entre otros, los siguientes aspectos:

- Principios y procedimientos referentes al desarrollo de medicamentos y de investigación clínica.
- Legislación europea y nacional de ensayos clínicos.
- Directrices aplicables a la realización de ensayos clínicos.
- Procedimientos y sistemas de registro de datos clínicos.
- Organización y regulación del sistema de asistencia sanitaria.

Asimismo los inspectores de buena práctica clínica deben firmar un documento de confidencialidad antes de iniciar sus actividades como inspector, respetando en todo caso lo establecido en nuestra legislación referente a protección de datos de carácter personal.



El ejercicio de la actividad inspectora es incompatible con cualquier tipo de intereses económicos directos derivados de la investigación clínica, así como de la fabricación, elaboración, distribución y comercialización de los medicamentos.

Normas comunes y procedimientos de inspección de buena práctica clínica

En nuestro país las inspecciones de buena práctica clínica se deben realizar de conformidad con los criterios y documentos sobre inspecciones de la Agencia Europea de Medicamentos, a fin de facilitar el reconocimiento mutuo de las conclusiones de estas inspecciones dentro de la Unión Europea. Los inspectores deben ajustarse en su actividad a procedimientos normalizados de trabajo que respeten las directrices europeas.

Por ello, debido por una parte a la organización del Estado en Comunidades Autónomas con la consiguiente distribución constitucional de competencias en materia de ordenación y ejecución de legislación farmacéutica existente en nuestro país, y por otra a la necesidad de España de cumplir con las exigencias europeas e internacionales en esta materia, se constituye en 1999 el Comité Técnico de Inspección (CTI), integrado por las estructuras responsables de la Inspección Farmacéutica de cada una de las Comunidades Autónomas y de la Administración del Estado, con la finalidad de armonizar las pautas y los procedimientos de actuación en materia de inspección farmacéutica, y establecer unos criterios únicos para la evaluación del cumplimiento de las exigencias legales en este tema.

El ámbito de actuación de la Inspección Farmacéutica exige una armonización de actividades, procedimientos y criterios entre las distintas inspecciones con el objetivo de establecer programas uniformes de actuación, exigencias iguales en las actuaciones y sistemas de evaluación comunes que garanticen obligaciones equivalentes para idénticas actividades, independientemente de las estructuras responsables de la Inspección Farmacéutica que intervengan.

El CTI es, por tanto, un órgano de coordinación técnica y de intercambio de información en materia de Inspección Farmacéutica. Es también el encargado de garantizar la homogeneidad de criterios y actuaciones inspectoras de los Servicios de inspección de la Agencia Española de



Medicamentos y Productos Sanitarios y de los órganos competentes de las Comunidades Autónomas.

En el seno de este Comité funcionan varios grupos de trabajo, y entre ellos el grupo Técnico de Inspección de BPC, donde se discuten y elaboran los procedimientos normalizados de trabajo que deben utilizarse en las inspecciones de buena práctica clínica, así como guías de desarrollo de inspecciones, formatos y contenidos mínimos de los informes de inspección, etc. Todos estos documentos son posteriormente aprobados por el CTI.

En este Comité se discute y aprueba también un Plan coordinado de inspecciones de ensayos clínicos, generalmente de carácter bianual, en el que participan inspectores de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y de las Comunidades Autónomas, con objetivos, criterios de actuación y procedimientos comunes.

Las inspecciones se pueden hacer, entre otras, al centro de investigación, al lugar de fabricación del medicamento en investigación, a cualquier laboratorio de análisis utilizado en el ensayo clínico, a las instalaciones del promotor y/o de las organizaciones o empresas de investigación implicadas por contrato en el ensayo y al Comité Ético de Investigación Clínica. Finalizada la inspección se elabora el correspondiente informe que debe ser enviado al inspeccionado, concediéndole un plazo de alegaciones.

Tipos de inspecciones de ensayos clínicos

Atendiendo a los fines de la inspección se pueden diferenciar dos tipos de inspecciones de ensayos clínicos:

- **Específicas o motivadas:** son inspecciones que se realizan a petición de una autoridad reguladora para aclarar determinados aspectos en la realización de un ensayo clínico que forma parte del dossier de una solicitud de comercialización de un medicamento o para comprobar el cumplimiento de las normas de BPC en el desarrollo de un ensayo clínico. También se encuadran en este grupo las inspecciones motivadas por una denuncia. Esta denuncia puede ser presentada por sujetos del ensayo, por el Comité Ético de Investigación Clínica, por el centro investigador o por el propio promotor que considere que en la realización del ensayo se están incumpliendo las exigencias legales.
- **Sistemáticas:** son inspecciones que se realizan de forma rutinaria, se llevan a cabo con carácter periódico para comprobar el cumplimiento



de las normas de BPC y de la legislación en los ensayos clínicos. Normalmente se trata de inspecciones programadas que forman parte de planes de inspección de ámbito nacional o autonómico.

Procedimiento general para la realización de inspecciones de ensayos clínicos

Antes de iniciar la inspección de un ensayo clínico, esté finalizado o no, el equipo inspector revisa y estudia la documentación relativa al ensayo, fundamentalmente el protocolo y modificaciones, el manual del investigador, el cuaderno de recogida de datos (CRD), los documentos relativos a la autorización, los contratos si los hubiera de delegación de responsabilidades en Organizaciones de Investigación por Contrato (CRO), los procedimientos normalizados de trabajo aplicables al ensayo, etc. Evidentemente, todo ello puede variar en función de que se trate de la inspección a un promotor, un centro de investigación o un Comité Ético de Investigación Clínica.

Una vez realizada esta revisión los inspectores elaboran el plan de la inspección, que determina el objetivo y alcance de la misma y los aspectos y documentación a revisar así como las instalaciones.

Las inspecciones de ensayos clínicos son generalmente anunciadas con antelación a la parte inspeccionada, salvo que existan circunstancias o aspectos a aclarar que no hagan aconsejable este anuncio previo.

La inspección comienza con una reunión inicial entre el equipo inspector y los responsables del centro inspeccionado.

Si se trata de una inspección a un promotor es conveniente que estén presentes el director médico, el responsable de la monitorización y el responsable de calidad. En los casos en que exista alguna CRO que colabore en la realización del ensayo clínico, es aconsejable también la presencia del responsable de la empresa. Si la inspección se realiza en un centro de investigación deberían estar presentes el equipo investigador y el Gerente/Director médico del centro.

El objetivo de esta reunión inicial es presentar al equipo inspector y exponer el objetivo, alcance y marco legal de la inspección. Se facilita a los inspeccionados información sobre el método y los procedimientos utilizados para llevar a cabo la inspección y se presenta el plan de la inspección, comunicando las fechas y horas previstas de las reuniones intermedias y final.

En esta reunión inicial se debe identificar la distribución de funciones y



tareas para la realización del ensayo clínico entre los implicados en la realización del ensayo y confirmar la disponibilidad de los recursos, documentación y medios necesarios para llevar a cabo la inspección.

Finalizada esta reunión se inicia la inspección, recabando la información necesaria para responder a los objetivos planteados. Esta información se obtiene fundamentalmente de la revisión de documentos relacionados con el ensayo, de entrevistas mantenidas con los responsables de cada una de las fases y de la comprobación de las instalaciones y equipamiento utilizado para la realización del ensayo.

Las observaciones realizadas en la inspección deben estar suficientemente documentadas. Si es preciso se pueden obtener copias de los registros que contengan inconsistencias o que reflejen el incumplimiento de la legislación vigente o de las normas de BPC. La negativa del inspeccionado al acceso del equipo inspector a los registros o archivos, a la realización de copias de documentos, la ocultación de información o la prohibición del acceso a determinadas áreas a las que el inspector pueda tener legalmente acceso, deberá incluirse en el acta de la inspección, ya que podría considerarse un retraso o impedimento de la actuación inspectora, lo que sería sancionable conforme a lo establecido en la Ley 29/2006, de 26 de julio.

Finalizada la inspección se realiza una reunión final entre los inspectores y los inspeccionados. El objetivo principal de esta reunión es presentar las deficiencias y/o desviaciones observadas a los inspeccionados, si bien algunas deficiencias pueden ser detectadas posteriormente tras el análisis que el inspector haga de la documentación retirada durante la inspección. Se levanta acta de la inspección realizada donde se reflejan los datos identificativos del centro, las personas que han asistido a la inspección, las actuaciones realizadas y la documentación retirada. También pueden hacerse constar las desviaciones más destacadas. Copia del acta se entrega a los inspeccionados.

En esta reunión también se informa de los plazos establecidos en la normativa vigente para elaborar y remitir el informe de la inspección, así como de los plazos para mostrar conformidad o emitir alegaciones al contenido del informe.

Posteriormente los inspectores redactan el informe de la inspección, que es considerado preliminar hasta que el inspeccionado emita sus alegaciones. En función de la aceptación o no de estas alegaciones el informe preliminar puede ser modificado o elevado a definitivo.



Inspecciones de ensayos clínicos a promotores

Son inspecciones que se realizan a los promotores de ensayos clínicos para comprobar que en el ensayo clínico inspeccionado se han observado las normas de BPC, la legislación vigente y el protocolo del ensayo aprobado por la autoridad reguladora. Estas inspecciones pueden incluir a una Organización de Investigación por Contrato en el caso de que el promotor haya delegado alguna de sus responsabilidades.

Estas inspecciones pueden ser de dos tipos:

1. Inspección general del sistema del promotor.
2. Inspección específica de un ensayo clínico.

Con carácter general los principales aspectos a comprobar en cada una de estas inspecciones son los siguientes (si bien pueden variar en función del objetivo concreto de la inspección):

Inspección general del sistema del promotor

El objetivo de esta inspección es evaluar el sistema de garantía y control de calidad establecido por el promotor y/o la CRO para asegurar que los ensayos sean realizados y los datos generados, documentados y comunicados de acuerdo con el protocolo, las normas de BPC y la normativa vigente. Esta responsabilidad del promotor viene definida en el artículo 35 del Real Decreto 223/2004.

En este caso los aspectos a revisar serían los siguientes:

- *Organización y personal*

El objetivo es verificar si el promotor tiene una estructura organizativa definida y suficiente para llevar a cabo actividades de investigación clínica, si el personal es suficiente y si ese personal está suficientemente formado y cualificado para las funciones que desarrolla. Por ello se debe comprobar:

- El organigrama de la empresa, identificando al personal clave de cada área.
- La descripción de funciones y responsabilidades entre el personal implicado en la realización de ensayos clínicos, su formación y cualificación y la descripción de los puestos de trabajo.
- La independencia de la Unidad de Garantía de Calidad.



- *Instalaciones y equipos*

Se evalúan las instalaciones destinadas a archivo de documentación y custodia de medicamentos en investigación, así como los equipos utilizados.

- *Procedimientos normalizados de trabajo*

Se verifica si el promotor/CRO dispone de Procedimientos normalizados de trabajo para todas las actividades relacionadas con la realización de ensayos clínicos, la sistemática seguida para su elaboración, revisión, actualización y distribución, si son conocidos por el personal implicado en los ensayos y si son aplicados de manera efectiva. Se comprueba si existen procedimientos escritos para las siguientes actividades:

- Procedimientos de garantía de calidad.
- Inicio y cierre del ensayo clínico: preparación de documentación, selección de investigadores, cumplimiento de requisitos legales, etc.
- Monitorización.
- Suministro y gestión de medicamentos en investigación clínica.
- Seguridad y comunicación de acontecimientos adversos.
- Tratamiento de datos e informe final del ensayo.
- Uso de sistemas informáticos.
- Gestión y archivo de documentación.

Inspección específica de un ensayo clínico

El objetivo de esta inspección es comprobar que el ensayo clínico se ha realizado y los datos se han generado, documentado, registrado y comunicado conforme a lo establecido en el protocolo del ensayo, las normas de BPC y la legislación aplicable. También se comprueba la adecuación de las actividades del ensayo a los procedimientos establecidos por el promotor.

Para ello, además de los tres puntos reseñados en el apartado anterior, relativos a organización y personal, instalaciones y equipos y procedimientos normalizados de trabajo, los principales aspectos a comprobar en esta inspección serían:

- *Aspectos legales y administrativos del ensayo:* se trata de verificar si se ha dado cumplimiento a las exigencias legales relativas a la realización del ensayo. Para ello se debería comprobar:



- Existencia de informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica.
 - Autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
 - Aprobación de modificaciones relevantes al protocolo.
 - Contratos de delegación de funciones suscritos por el promotor.
 - Selección de investigadores.
 - Formación e información facilitada a los investigadores.
 - Contratos para la realización del ensayo en los centros.
 - Existencia de seguro de responsabilidad civil.
- *Monitorización del ensayo* a fin de verificar si el promotor ha vigilado adecuadamente el desarrollo del ensayo. Para ello se debería comprobar:
 - Las actividades de monitorización, verificando si se han realizado conforme a los procedimientos normalizados de trabajo del promotor y de acuerdo con el plan de monitorización del ensayo.
 - La formación y cualificación del personal responsable de las actividades de monitorización .
 - La existencia de los informes de monitorización y su adecuación a los procedimientos del promotor y a las normas de BPC.
 - La detección de deficiencias y la adopción de las medidas necesarias para corregirlas.
- *Medicamento en investigación*: se trata de comprobar si el sistema de gestión de muestras en investigación del promotor se adecua a las normas de BPC y a la normativa de aplicación, así como si los medicamentos en investigación cumplen las normas de correcta fabricación. Para ello se debería comprobar:
 - Resultados de control de calidad de los lotes de medicación.
 - Los registros del promotor sobre suministro, utilización, devoluciones y destrucción de las muestras de investigación.
 - La existencia de normas sobre la correcta custodia, distribución y utilización del medicamento en investigación y si éstas han sido facilitadas al investigador principal y al Servicio de Farmacia.
 - La trazabilidad de la medicación del ensayo utilizada.
- *Seguridad y comunicación de acontecimientos adversos*, para compro-



bar los procedimientos para la revisión y comunicación a las autoridades sanitarias, investigadores y Comités Éticos de Investigación Clínica de los hallazgos que se detecten durante el ensayo. También se debe comprobar las normas y procedimientos relativos a la rotura de códigos de asignación de tratamientos.

- *Tratamiento de los datos e informe final del ensayo*, con el objetivo de evaluar como se realiza la gestión de los resultados del ensayo, su trazabilidad y su comunicación en el informe final. Para ello será preciso comprobar:
 - El estado de validación de los sistemas informáticos utilizados.
 - La gestión de los datos desde el CRD hasta la base de datos del ensayo, verificando los registros, la entrada de datos, su control de calidad, la validación y el cierre de la base de datos.
 - Verificar la trazabilidad y fiabilidad de los datos del informe final del ensayo.

- *Publicaciones*, con el objetivo de comprobar si los datos del ensayo se han publicado en revistas científicas o medios acreditados.

- *Auditorías* de las actividades del ensayo para comprobar si el promotor ha auditado el ensayo y si esas auditorías se han llevado a cabo de conformidad con su sistema garantía de calidad y el plan de auditorías de la empresa. Para ello se debería comprobar si:
 - Existe una unidad de garantía de calidad, su funcionamiento e independencia de las actividades auditadas.
 - Se han auditado los puntos críticos de la realización del ensayo, así como la formación y capacitación de los auditores.
 - Existen informes de las auditorías, así como los procedimientos para gestionar y resolver los incumplimientos detectados.
 - Existen certificados de las auditorías, comprobando la fiabilidad y trazabilidad de los datos con los registros de la auditoría.

- *Archivo de la documentación* del ensayo para determinar si se custodia debidamente archivada, asegurando su integridad y conservación durante el tiempo legalmente establecido.



Inspecciones de ensayos clínicos en centros de investigación

El objetivo de estas inspecciones es comprobar en el centro de investigación si un ensayo clínico determinado se ha realizado ajustándose al protocolo autorizado, a las normas de BPC y a la normativa legal vigente. La selección de los aspectos a comprobar dependerá de cada solicitud de inspección si bien, con carácter general, los aspectos a verificar son los siguientes:

- *Aspectos legales y administrativos.* Se debe comprobar la existencia y/o cumplimentación de los siguientes puntos:
 - Informe favorable del CEIC correspondiente, autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, conformidad de la Dirección del centro y contrato firmado entre el promotor y el centro. Todos estos documentos deben ser anteriores al inicio del ensayo en el centro de investigación.
 - Comunicaciones y autorizaciones de las modificaciones al protocolo del ensayo anteriores a la implementación de las mismas.
 - Existencia de registro de firmas del equipo investigador y delegación de funciones del investigador principal en los colaboradores en caso de que se haya producido.
 - Currículum vitae del investigador principal y colaboradores que permita determinar una formación y capacitación suficiente para realizar las funciones asignadas en el ensayo.
 - Existencia de seguro del ensayo u otra garantía financiera que cubra los daños y perjuicios que como consecuencia del ensayo puedan resultar para los sujetos incluidos.

- *Documentos del ensayo.* Existencia en el archivo del investigador del protocolo inicial y modificaciones, así como firma de su aceptación por el promotor y los investigadores, Cuaderno de recogida de datos, documentos relativos al consentimiento informado, procedimiento y material utilizado para el reclutamiento.

- *Consentimiento informado de los sujetos.* Se trata de verificar si todos los sujetos incluidos en el ensayo han prestado su consentimiento de acuerdo con las normas de BPC y la legislación vigente. Para ello se debe comprobar:



- Que todos los sujetos han dado su consentimiento mediante el procedimiento establecido, que la hoja de información y formulario utilizados se corresponden con la última versión aprobada por el CEIC, que existe el correspondiente formulario fechado y firmado por el sujeto, identificando a la persona que lo obtuvo y que la fecha de este consentimiento es anterior a la inclusión del paciente en el ensayo. En caso de dudas sobre la existencia o forma de obtención de dicho consentimiento puede ser necesario entrevistar al sujeto para aclarar esas dudas.
- *Cumplimiento del protocolo.* Se debe comprobar que el investigador dispone de la lista de sujetos incluidos en el ensayo y que éstos son identificables. Para un número determinado de sujetos se comprobará que:
 - Los sujetos cumplen todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.
 - En la historia clínica del sujeto consta su participación en el ensayo
 - Se ha cumplido el calendario de visitas establecido en el protocolo del ensayo así como las pruebas y determinaciones exigidas en el protocolo del estudio.
 - Los datos de seguridad y eficacia registrados se corresponden con los datos originales, así como si el procedimiento de recogida de datos y su comunicación al promotor fue adecuado.
 - Existencia y registro de tratamientos concomitantes y su adecuación a lo establecido en el protocolo.
 - Utilización del medicamento en investigación siguiendo las indicaciones recogidas en el protocolo.
 - Están debidamente anotados y documentados los abandonos prematuros del ensayo, y que han sido comunicados al promotor.

Para la comprobación de estos aspectos será necesario contrastar los datos reflejados en los CRD con los documentos fuente, principalmente las historias clínicas, registros de admisión del centro, resultados de laboratorio, etc. para valorar su exactitud y consistencia. También es preciso comprobar la existencia de correcciones en los CRD, verificando que éstas han sido realizadas y firmadas por personas autorizadas y que no ocultan los datos originales.

- *Gestión del medicamento en investigación.* Se trata de comprobar que la recepción, conservación y dispensación del medicamento en investigación



se ha realizado de acuerdo con las instrucciones facilitadas por el promotor y con lo reflejado en el protocolo del ensayo. Para ello se verifica:

- Las condiciones de custodia y conservación del medicamento en investigación en el Servicio de Farmacia, así como la existencia de registros del mismo.
 - Los registros de recepción, almacenamiento, dispensación y devolución del medicamento en investigación, que deben estar firmados y fechados por la persona responsable, permitiendo la trazabilidad del medicamento en investigación.
 - Procedimiento de randomización de la medicación y de rotura de ciego por cuestiones de seguridad, comprobando los registros correspondientes.
-
- *Archivo de la documentación del ensayo en el centro.* Se debe comprobar si las condiciones son adecuadas para garantizar su correcta conservación y confidencialidad, revisando:
 - El sistema de archivo de la documentación en el centro: procedimiento, accesibilidad, seguridad, existencia de un responsable, etc.
 - Existencia de los documentos esenciales determinados por las normas de BPC de los ensayos clínicos del centro.

 - *Laboratorio de análisis* en el que se hayan procesado los especímenes obtenidos de los sujetos del ensayo, comprobando si cumple con los requisitos legales para su funcionamiento y reúne las condiciones adecuadas para asegurar la calidad de los análisis que realiza.

 - *Monitorización del ensayo.* Se debe comprobar que:
 - Existen informes de monitorización del centro.
 - La frecuencia con que se han realizado las visitas y si ésta se adecua a los procedimientos del promotor y al plan de monitorización del ensayo.
 - Se han corregido o subsanado las deficiencias y/o desviaciones detectadas en las visitas de monitorización.

Consecuencias de las inspecciones

Una vez finalizada la inspección de un ensayo clínico, si se han detectado desviaciones éstas se clasifican en (“Grading of findings of GCP



Inspections” realizado por el grupo de inspectores de BPC de la EMEA (“Ad hoc meeting of GCP Inspection Services”):

1. Críticas o muy graves: Procedimientos o prácticas que afectan adversamente los derechos, seguridad o bienestar de los sujetos y/o la calidad e integridad de los datos. Pueden tener como consecuencia rechazar los datos y/o emprender acciones legales. Desviaciones clasificadas como críticas pueden incluir un conjunto de desviaciones graves, poca calidad de los datos y/o ausencia de documentos originales. El fraude se incluye en este grupo.
2. Mayores o graves: Procedimientos o prácticas que podrían afectar adversamente los derechos, seguridad o bienestar de los sujetos y/o la calidad e integridad de los datos. Pueden tener como consecuencia rechazar los datos y/o emprender acciones legales. Desviaciones clasificadas como graves pueden incluir un patrón de desviaciones y/o numerosas desviaciones leves.
3. Leves: Procedimientos o prácticas que no se espera que afecten adversamente los derechos, seguridad o bienestar de los sujetos y/o la calidad e integridad de los datos.

Los hallazgos menores indican la necesidad de mejorar los procedimientos, las condiciones, o las prácticas realizadas, si bien muchas desviaciones leves podrían indicar una mala calidad y la suma podría considerarse como una desviación grave con sus consecuencias.

Si como consecuencia de las desviaciones detectadas se emprendiesen acciones legales, es de aplicación el régimen sancionador contemplado en el Título VIII de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Concretamente el artículo 101 se refiere a las infracciones en materia de ensayos clínicos y el artículo 102 a las sanciones aplicables.

Así, a modo de ejemplo, se tipifican como infracciones graves el incumplimiento por parte del promotor de los plazos de comunicación a las autoridades sanitarias de las reacciones adversas graves e inesperadas ocurridas en un ensayo clínico o facilitar al CEIC o a las autoridades sanitarias información y/o documentación relacionada con un ensayo clínico no veraz o que de lugar a conclusiones inexactas.

La citada Ley tipifica como infracciones muy graves, entre otras, realizar ensayos clínicos sin la previa autorización administrativa, sin con-



sentimiento del sujeto del ensayo o sin suscribir un seguro o garantía financiera.

Respecto a la realización de un ensayo clínico sin ajustarse al protocolo aprobado se considera infracción muy grave cuando el incumplimiento suponga perjuicio en los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos o afecte a la credibilidad de los datos obtenidos. Si no se dan estas circunstancias, el incumplimiento sería considerado una infracción grave.

Las sanciones que establece la Ley 29/2006 son de tipo económico. Estas sanciones se gradúan en mínimo, medio y máximo en función, entre otros criterios, de la negligencia o intencionalidad del infractor, de la existencia de fraude, connivencia o advertencias previas, perjuicio causado, número de personas afectadas, etc.

Asimismo, si en la inspección de un ensayo clínico en curso se observa una violación de la ley, una alteración de las condiciones de su autorización o un incumplimiento de los principios éticos recogidos en el artículo 60 de la Ley 29/2006, se puede interrumpir cautelarmente la realización del ensayo. Esta interrupción también se puede ordenar para proteger la salud de los sujetos incluidos en el ensayo o en defensa de la salud pública.

Referencias bibliográficas:

- Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.
- Directiva 2005/28/CE de la Comisión de 8 de abril de 2005, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos productos.
- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.
- Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano.
- Orden SCO/362/2008, de 4 de febrero, por la que se modifica la Orden



SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano.

- Normas de Buena Práctica Clínica. 1ª edición Ministerio de Sanidad y Consumo.

“Los Estados Partes reconocen el derecho del niño al disfrute del más alto nivel posible de salud y a servicios para el tratamiento de las enfermedades y la rehabilitación de la salud”.

Art. 24. Convención sobre los Derechos del Niño’.

Capítulo 16 Ensayos clínicos en pediatría

Carmen Fábrega Bosacoma

*Especialista en Farmacia Hospitalaria. Presidente CEIC.
Hospital San Joan de Déu. Barcelona.
Miembro del Grupo Español de Farmacia Pediátrica.*

María Teresa Pozas del Río

*Jefe del Servicio de Farmacia. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.
Miembro del Grupo Español de Farmacia Pediátrica.*

El Grupo Español de Farmacia Pediátrica está formado por:

MJ. Cabañas, J. Carcelén, C. Fábrega, B. Feal, Y. Hernández, V. Gallego, C. Martínez, M. Pozas, A. Revert, E. Valverde, M. Villaronga.

Esquema del capítulo

- Introducción
- Orientaciones éticas para los ensayos clínicos en pediatría
- Los ensayos clínicos en pediatría en la legislación vigente
- Orientaciones prácticas
- Anexo
- Referencias bibliográficas



Introducción

La entrada en vigor el 26 de enero de 2007 del Reglamento (CE) N° 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico² se enmarca en un conjunto de acciones que desde finales de los años 90 del siglo pasado han venido realizándose a nivel internacional encaminadas a promover el uso seguro y eficaz de medicamentos en pediatría, contemplando y reconociendo totalmente su particularidad. El objetivo principal es mejorar la salud de los niños de Europa, garantizando la autorización de medicamentos específicamente desarrollados para ser utilizados en la población pediátrica. Dicho reglamento incluye la obligación por parte de las compañías farmacéuticas de proporcionar un plan de investigación pediátrica en el marco del procedimiento de solicitud de autorización de comercialización. De este modo la investigación en pediatría se integra en los programas de desarrollo de medicamentos para adultos.

El desarrollo de medicamentos incluye la realización de ensayos clínicos. La población pediátrica -heterogénea, vulnerable y con una fisiología y fisiopatología diferente al adulto- aumenta de manera considerable la complejidad de las situaciones en que se realiza la investigación. La aplicación de los principios éticos de beneficencia, justicia y autonomía que actualmente orientan la investigación biomédica adquiere matices especiales cuando se trata de niños.

La revisión de los documentos más significativos que desde principios del siglo pasado han plasmado la reflexión y el debate alrededor de las condiciones de la investigación con seres humanos, pone de manifiesto que no siempre es fácil armonizar las diferencias en la percepción de lo que es ético.

Se ha recorrido un largo camino desde el Código de Nuremberg² de 1947, en el que se excluía la posibilidad de hacer investigación en niños, hasta el actual Reglamento Pediátrico en el que la realización de investigación en niños es un imperativo legal.³

Parafraseando a Klaus Rose, estamos asistiendo a un cambio de paradigma; hemos pasado de proteger a los niños de la investigación a proteger a los niños con la investigación.⁴



Orientaciones éticas para los ensayos clínicos en pediatría

La Declaración de Helsinki⁵, adoptada en el año 1964 por la Asociación Médica Mundial en su 18ª Asamblea, es un documento de referencia acerca de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Su publicación en el año 1964 introdujo un cambio significativo, respecto a lo establecido en el Código de Nuremberg en lo que a investigación en niños se refiere, al legitimar el consentimiento por representación del tutor legal en caso de sujetos legalmente incompetentes.

En la Revisión de la 29ª Asamblea de 1975 en Tokio se hace referencia explícita a la aceptación del consentimiento informado del tutor cuando el sujeto es menor.

El año 1978, el Informe Belmont⁶, marca un hito en la ética de la investigación clínica. El Informe identifica tres principios éticos básicos -respeto a las personas, beneficencia y justicia- aceptados de una manera general en nuestro ámbito cultural y que se consideran fundamentales en el planteamiento de cualquier tipo de investigación en seres humanos; están en la base de todas las recomendaciones y leyes que actualmente orientan y regulan la investigación con seres humanos y proporcionan un marco analítico para la resolución de problemas éticos originados por este tipo de investigaciones. Su incorporación al marco legal asegura su aplicación en la práctica.

- El principio de respeto a las personas incorpora que los individuos deben ser tratados como agentes autónomos y que las personas con autonomía disminuida tienen derecho a ser protegidas. Una persona autónoma es una persona capaz de deliberar acerca de sus metas personales y de actuar en el sentido de tales deliberaciones. La aplicación del principio de respeto a las personas se materializa en la obtención del consentimiento informado de los sujetos en investigación.
- El principio de beneficencia hace referencia a la obligación de procurar el bienestar de las personas sujetos de investigación, buscando incrementar al máximo los beneficios y disminuir los daños posibles que puedan ocurrir como resultado de la investigación. Incluye el principio de no-maleficencia. La aplicación del principio de beneficencia se materializa en la valoración del balance beneficio riesgo de la investigación.
- El principio de justicia hace referencia a la distribución equitativa de beneficios y cargas derivados de la investigación. La aplicación del



principio de justicia se materializa en la selección de los sujetos de investigación.

Los niños aumentan de manera significativa la complejidad en la aplicación de los principios del Informe Belmont a la realización de ensayos clínicos. En la práctica las condiciones de aplicación siguen sin estar resueltas satisfactoriamente.

La Asociación Médica Mundial, en sucesivas actualizaciones de la Declaración de Helsinki, ha ido introduciendo matices respecto a la investigación en niños. Estas actualizaciones reflejan la incorporación de los principios del Informe Belmont y su aplicación en la población pediátrica.

La Revisión de la 35ª Asamblea de 1983 en Venecia incorpora la obligatoriedad de obtener el consentimiento del menor dentro de sus capacidades, además del de su tutor legal.

La Revisión en la 52ª Asamblea de 2000 en Edimburgo incluye condiciones de protección especial para investigaciones en niños determinando que los niños no deben ser incluidos en la investigación a menos que esta sea necesaria para promover la salud de la población representada y no pueda ser realizada en personas legalmente capaces. Introduce además la necesidad de contar con el asentimiento o aceptación del menor para participar en la investigación, cuando éste sea capaz.

La última revisión de 2008 en la 59ª Asamblea en Seúl introduce de manera explícita la aplicación práctica del principio de justicia a la investigación en niños al determinar que las poblaciones que están subrepresentadas en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación. Respecto a la aplicación del principio de beneficencia, determina la necesidad de protección especial para poblaciones particularmente vulnerables, que incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos; únicamente justifica la investigación médica en poblaciones vulnerables si responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población y si existen posibilidades razonables de que la población sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados; los niños, en tanto que individuos incapaces para consentir, no deben ser incluidos en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellos, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada y no pueda realizarse en personas competentes y la investigación implique sólo un riesgo y costo mínimos. Respecto a la aplicación del principio de autonomía esta-



blece que si el niño es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal y que el desacuerdo del niño debe ser respetado.

Es preceptivo que los ensayos clínicos se realicen de acuerdo con lo establecido en la Declaración de Helsinki en sus sucesivas actualizaciones.

Además de la Declaración de Helsinki, el “Convenio de Oviedo”, Convenio sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina⁷, es otra referencia importante en la orientación de la investigación clínica. Es un tratado impulsado por el Consejo de Europa que fue firmado en Oviedo en abril de 1997 y ratificado por España en julio de 1999. Ha sido la primera norma internacional de bioética vinculante para los Estados firmantes. Respecto al principio de autonomía y su aplicación con la obtención del consentimiento informado, ratifica y completa lo establecido en la Declaración de Helsinki respecto a la legitimidad del consentimiento por representación del tutor legal; introduce la necesidad de tomar en consideración la opinión del menor, que más tarde se formularía en la Declaración de Helsinki como obtención del asentimiento del niño. Respecto a la aplicación del principio de beneficencia otorga una protección especial a los menores insistiendo en la necesidad de protegerlos como sujetos que no tienen capacidad para expresar su consentimiento para participar en proyectos de investigación. Los resultados previstos de las investigaciones han de suponer un beneficio real y directo para su salud aunque, en base al principio de solidaridad y según el grado de riesgo de la investigación, establece condiciones suplementarias de autorización excepcional cuando los resultados previstos no supongan un beneficio directo para la salud del menor. Introduce el concepto de riesgo mínimo.

Tanto la Declaración de Helsinki como el Convenio de Oviedo se han incorporado a nuestra legislación.

Los ensayos clínicos en pediatría en la legislación vigente

Los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano están regulados en el título III de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios y en particular por el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos⁸, que incorporó al ordenamiento jurídico español la Directiva 2001/20/CE⁹ del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de



abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano¹⁰. También es de aplicación la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano, que incorporó al ordenamiento jurídico español la Directiva 2005/28/CE de la Comisión, de 8 de abril de 2005.

En lo que respecta a pediatría, el Reglamento (CE) N° 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico² merece una mención especial. Establece normas para el desarrollo de medicamentos de uso humano con el fin de hacer frente a las necesidades terapéuticas específicas de la población pediátrica, sin someter a la población pediátrica a ensayos clínicos o de otro tipo innecesarios, y de conformidad con la Directiva 2001/20/CE. Define la población pediátrica como el sector de población cuya edad se encuentra entre el nacimiento y los 18 años y el plan de investigación pediátrica como el programa de investigación y desarrollo destinado a garantizar que se generen los datos necesarios para determinar las condiciones en las que un medicamento puede ser autorizado para su administración a la población pediátrica. Con la introducción del plan de investigación pediátrica en el marco jurídico aplicable a los medicamentos de uso humano se pretende conseguir que el desarrollo de medicamentos potencialmente destinados a la población pediátrica se convierta en parte integrante del proceso de desarrollo de medicamentos para adultos. El plan de investigación pediátrica debe detallar el calendario y las medidas que se proponen para demostrar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento para la población pediátrica. Deben presentarse a la autoridad competente para su aprobación en la fase inicial de desarrollo del medicamento para que de tiempo a realizar estudios en la población pediátrica, si procede, antes de presentar las solicitudes de autorización de comercialización correspondientes.

El Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos⁸, dedica algunos artículos a la investigación en niños. En ellos se establecen disposiciones especiales para garantizar la aplicación de los principios básicos para la realización de



ensayos clínicos con seres humanos reflejados en la Declaración de Helsinki y en el Convenio de Oviedo a la particularidad de la investigación pediátrica. Se reconoce la necesidad de realizar los ensayos clínicos en condiciones adicionales de protección y de adecuar convenientemente las condiciones del proceso de obtención del consentimiento/asentimiento informado del menor. (Anexo)

Orientaciones prácticas

La complejidad de los ensayos clínicos en pediatría se refleja en la diversidad de guías y documentos en los que, desde distintos ámbitos, se intenta establecer estándares de calidad y aproximaciones a la realización de ensayos seguros, eficaces y éticos en cualquier parte del mundo, incluyendo los países en desarrollo.

Una revisión reciente de 22 guías relevantes relativas al diseño, realización y comunicación de protocolos de ensayo clínico en pediatría, publicadas entre 1999 y 2009, realizada por un grupo de expertos en metodología e investigación clínica en pediatría, en el seno del StaR Child Health Project, concluye que faltan orientaciones claras¹¹. Según este grupo el principal problema de las guías disponibles es la falta de evidencia empírica de sus recomendaciones. Hemos consensuado que es lo que deberíamos hacer pero todavía no hemos determinado como hacerlo.

No disponemos de orientaciones claras respecto a como diseñar los protocolos, como determinar el balance beneficio /riesgo en etapas cada vez mas tempranas del desarrollo de medicamentos, como plantear la seguridad y la gestión de riesgos, como diseñar las formulaciones de elección para los diferentes grupos de edad ni de cómo llevar a cabo el proceso de obtención del consentimiento informado en los diferentes grupos de edad

El debate actual acerca de las condiciones de consentimiento informado para la obtención y utilización de muestras biológicas para investigación en niños, tanto por lo que se refiere a quien debería consentir y cuando, al alcance, duración y revocación de dicho consentimiento o a las garantías de confidencialidad y privacidad, pone de manifiesto que el consentimiento informado en pediatría sigue siendo uno de los temas pendientes de resolver satisfactoriamente y que la realización de estudios farmacogenéticos en los ensayos clínicos pediátricos con suficientes garantías de respeto y protección a los derechos de los niños debería revisarse¹².



Asumiendo esta falta de orientaciones claras, dos guías de referencia útiles en la práctica de los ensayos clínicos en pediatría son la Guía ICH E 11¹³ de la Conferencia Internacional de Armonización relativa a la Investigación Clínica con medicamentos en la población pediátrica, del año 2000 y el documento de la Comisión Europea “Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population”¹⁴, del año 2008. Identifican algunos de los aspectos críticos relacionados con el desarrollo de medicamentos para niños y con la realización segura eficiente y ética de los ensayos clínicos en población pediátrica.

Miscelánea de aspectos diferenciales que ilustran la particularidad de los ensayos clínicos en pediatría:

- Ha sido necesario legislar para no excluir a los niños de los ensayos clínicos con medicamentos.
- La legislación vigente reconoce la necesidad de establecer condiciones adicionales de protección en los protocolos de ensayo diseñados para niños.
- La Agencia Europea del Medicamento diferencia los siguientes grupos dentro de la población pediátrica: neonatos a pretérmino, neonatos (0-27 días), preescolares (28 días- 23 meses), niños (2 - 11 años) y adolescentes (12 - 18 años).
- Los protocolos deben ser diseñados específicamente para niños y por profesionales con formación en pediatría, conocedores de las particularidades de cada grupo de edad.
- Cuando se implique a los niños en fases tempranas del desarrollo del medicamento o se trate de fármacos a desarrollar únicamente en población pediátrica el protocolo debe incluir las medidas necesarias para garantizar la seguridad de los niños de acuerdo con el conocimiento previo disponible.
- La valoración del balance beneficio/riesgo está en la base de la aprobación ética; debería hacerse del protocolo como un todo, teniendo en cuenta las restricciones establecidas respecto a las categorías de riesgo aceptable en relación al beneficio esperado. Hay que tener en cuenta que el nivel de riesgo aceptable varía con la edad y el grado de madurez del niño.
- Se han establecido tres categorías de riesgo a las cuales referirse para la identificación del riesgo derivado de la participación en el ensayo y la valoración del balance beneficio/riesgo: riesgo mínimo, ligero



aumento sobre el riesgo mínimo y riesgo mayor que el mínimo. El riesgo mínimo se ha definido como aquel riesgo encontrado en la vida diaria o durante la realización de un examen físico rutinario o la realización de un test psicológico en niños sanos. La dificultad en su aplicación práctica radica en la variabilidad en la interpretación de estos grados de riesgo. La ambigüedad de los términos riesgo mínimo y ligero incremento sobre el riesgo mínimo hace necesario el desarrollo de herramientas para la evaluación del mismo¹⁵.

- Para aplicar las medidas adicionales de protección necesarias en una población vulnerable, se han establecido restricciones a la investigación según sea el grado de riesgo aceptable. Podrían realizarse ensayos clínicos que no supongan un riesgo mayor que el mínimo. La realización de ensayos que supongan un ligero aumento sobre el riesgo mínimo debe valorarse versus la perspectiva de obtener beneficio directo para cada sujeto que participe en la investigación. Si hay perspectiva de beneficio directo para el niño podrían realizarse si el beneficio previsto es mayor que el riesgo. Si no hay perspectiva de beneficio directo para el niño podrían realizarse únicamente si el riesgo es similar al experimentado en una situación médica equivalente y si se van a obtener conocimientos generalizables de vital importancia para la población representada. Los ensayos que supongan un incremento importante de riesgo respecto al mínimo y sin perspectiva de beneficio directo para el niño no serían aprobables.
- El uso de placebo es un tema controvertido en todas las edades. Para la aceptación de ensayos clínicos randomizados se requiere que la incertidumbre acerca de qué brazo es más beneficioso sea real (equipoise) y que la valoración del balance beneficio /riesgo sea igual para los distintos brazos. Las restricciones establecidas respecto a los grados de riesgo aceptable en los ensayos clínicos pediátricos son de aplicación a la valoración del uso de placebo en niños.
- El proceso de obtención del consentimiento/asentimiento del menor merece especial atención. El niño debe recibir información acorde con su capacidad de comprensión acerca del ensayo clínico y de los riesgos y potenciales beneficios derivados de su participación en él. La capacidad del menor de dar su consentimiento/ asentimiento depende no sólo de la edad, sino también de otros factores como el grado de madurez emocional y psicológica, la capacidad intelectual y la experiencia de



- vida y de enfermedad; Los niños con enfermedades crónicas tienen una mayor capacidad de tomar decisiones de manera independiente.
- No se considera posible, por falta de comprensión, la obtención del asentimiento en niños menores de tres años.
 - En el caso de los niños por encima de tres años la competencia para dar el asentimiento se evaluará de manera individual. Niños de tres y cuatro años de edad son capaces de cierta comprensión del concepto de altruismo. A la edad de nueve años entienden la idea de beneficio-riesgo de la investigación aunque tienen problemas para entender ideas abstractas o conflictivas. Muchos niños no son capaces de entender el significado de la randomización. De igual modo hay que tener en cuenta que no todos los niños de la misma edad muestran necesariamente el mismo nivel de desarrollo y comprensión.
 - Los adolescentes se consideran un subgrupo de la población pediátrica aunque tienen capacidad de tomar decisiones en muchas áreas de la vida; es imprescindible obtener su consentimiento para la participación en el ensayo. Como en los grupos de menor edad la capacidad de entendimiento del adolescente está ligada a su desarrollo cognitivo y experiencias de vida. En el caso del adolescente legalmente emancipado el consentimiento informado se tomará directamente del paciente. Se tomarán las precauciones oportunas para asegurar que la información ha sido entendida.
 - De acuerdo con la legislación vigente en nuestro país, el consentimiento informado debe obtenerse a partir de los 12 años de edad.
 - El proceso de obtención del consentimiento/asentimiento del menor debe llevarse a cabo con tiempo suficiente, por personal habituado al trato con niños y a la vez que se obtiene el de los padres o tutores.
 - Las hojas de información para la obtención del consentimiento /asentimiento informado y los impresos de consentimiento y asentimiento deben ser diferentes de las de los adultos; debe darse información acorde a la edad y desarrollo del niño.
 - El consentimiento y asentimiento es un proceso que debería continuar en las distintas visitas de seguimiento. Tanto los representantes legales como los niños deben conocer que en cualquier momento y por cualquier razón pueden abandonar el ensayo.
 - En ningún caso el menor debe ser forzado a participar en el ensayo. Se deben respetar y entender las diferencias de opinión entre el niño



- y sus padres o representante legal.
- Los padres deben ser informados sobre que procedimientos son parte de los cuidados habituales y cuales se llevan a cabo como consecuencia del ensayo. Al niño se le debe dar explicaciones adecuadas a su nivel de comprensión para disminuir la ansiedad y anticipación del dolor.
 - De acuerdo con la legislación vigente en nuestro país el promotor del ensayo debe informar al Ministerio Fiscal de las autorizaciones de ensayos que incluyan menores
 - Los estudios farmacocinéticos generalmente se llevan a cabo para el desarrollo de la formulación y para establecer las recomendaciones de dosis en las distintas subpoblaciones. A ser posible se utilizarán muestras alternativas a la sangre, como por ejemplo orina o saliva. El volumen de sangre a extraer debe estar justificado en el protocolo, que debe definir la cantidad máxima de sangre (normalmente en ml/kg o en porcentaje del volumen de sangre total) que puede extraerse. Se intentará que la extracción coincida con la extracción rutinaria de sangre para disminuir el número de pinchazos y que se lleve a cabo por personal con experiencia en pediatría.
 - La forma farmacéutica a emplear debe permitir una dosificación exacta y facilitar el cumplimiento terapéutico. La aceptación de una determinada formulación por parte del niño depende de la edad, del desarrollo físico, de la capacidad para coordinar pero también del desarrollo psicológico del niño y de la patología del paciente¹⁶. Por otro lado, se estudiarán los excipientes presentes en el medicamento; la toxicidad de algunos excipientes varía según el grupo de edad, como por ejemplo el alcohol bencílico en neonatos.
 - Cuando se necesiten datos de eficacia puede ser necesario desarrollar, validar y emplear distintas variables de valoración según el grupo de edad. La valoración de ciertos síntomas como el dolor requerirá diferentes herramientas según el desarrollo del paciente.
 - Por lo que respecta a la seguridad de los protocolos es importante tener en cuenta que los fármacos pueden afectar el desarrollo físico y cognitivo del paciente. Un organismo en crecimiento y desarrollo puede reaccionar de modo diferente al adulto por lo que algunos efectos adversos e interacciones pueden no haber sido identificadas en los estudios en adultos.



Anexo

Anexo.

Artículo 4. De los ensayos clínicos con menores.

Sin perjuicio de la aplicación de las disposiciones generales establecidas en el artículo anterior, solo se podrán realizar ensayos clínicos en menores de edad cuando se cumplan, además, las siguientes condiciones especiales:

- a) Que los ensayos sean de interés específico para la población que se investiga, y sólo cuando dicha investigación sea esencial para validar datos procedentes de ensayos clínicos efectuados en personas capaces de otorgar su consentimiento informado u obtenidos por otros medios de investigación. Además, la investigación deberá guardar relación directa con alguna enfermedad que padezca el menor o bien ser de naturaleza tal que solo pueda ser realizada en menores.
- b) Que el bienestar del sujeto prevalezca siempre sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad, y existan datos que permitan prever que los beneficios esperados superan los riesgos o que el riesgo que conlleva el ensayo es mínimo.
- c) Que la obtención del consentimiento informado se ajuste a lo especificado en el artículo. 7.3.
- d) Que el protocolo sea aprobado por un Comité Ético de Investigación Clínica que cuente con expertos en pediatría o que haya recabado asesoramiento sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la pediatría.
- e) Que se sigan las directrices científicas correspondientes de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos.

Artículo 6. De los ensayos clínicos sin beneficio directo para la salud de los sujetos.

1. En los ensayos clínicos sin beneficio potencial directo para la salud de los sujetos participantes, el riesgo que estos sujetos asuman estará justificado en razón del beneficio esperado para la colectividad.
2. En menores y en sujetos incapacitados podrán realizarse ensayos sin beneficio potencial directo para el sujeto únicamente si, además de tenerse en cuenta lo dispuesto en los artículos 4 y 5, el Comité Ético de Investigación Clínica considera que se cumplen los siguientes requisitos:
 - a) Que se adoptan las medidas necesarias para garantizar que el riesgo sea mínimo.
 - b) Que las intervenciones a que van a ser sometidos los sujetos del ensayo son equiparables a las que corresponden a la práctica médica habitual en función de su situación médica, psicológica o social.
 - c) Que del ensayo se pueden obtener conocimientos relevantes sobre la enfermedad o situación objeto de investigación, de vital importancia para entenderla, paliarla o curarla.
 - d) Que estos conocimientos no pueden ser obtenidos de otro modo.
 - e) Que existen garantías sobre la correcta obtención del consentimiento informado, de acuerdo con lo contemplado en el artículo 7.

Artículo 7. Del consentimiento informado.

- a) Si el sujeto del ensayo es menor de edad:
 1. Se obtendrá el consentimiento informado previo de los padres o del representante legal del



Anexo. Continuación.

menor; el consentimiento deberá reflejar la presunta voluntad del menor y podrá retirarse en cualquier momento sin perjuicio alguno para él. Cuando el menor tenga 12 o más años, deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo.

2. El menor recibirá, de personal que cuente con experiencia en el trato con menores, una información sobre el ensayo, los riesgos y los beneficios, adecuada a su capacidad de entendimiento.
3. El investigador aceptará el deseo explícito del menor de negarse a participar en el ensayo o de retirarse en cualquier momento, cuando éste sea capaz de formarse una opinión en función de la información recibida.
4. El promotor pondrá en conocimiento del Ministerio Fiscal las autorizaciones de los ensayos clínicos cuya población incluya a menores.

Artículos del RD 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, que hacen referencia a los estudios en población pediátrica.

Referencias bibliográficas:

1. Naciones Unidas. Convención sobre los Derechos del Niño. Documento A/RES/44/25 de 12 de diciembre de 1989. Disponible en: <http://www.un.org>. [Acceso el 16 de mayo de 2010].
2. Reglamento (CE) N° 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 de diciembre de 2006 sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) n° 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n° 726/2004. Disponible en <http://eur-lex.europa.eu>. [Acceso el 16 de mayo de 2010].
3. Código de Nuremberg. 1947. Disponible en <http://www.hhs.gov/ohrp/references/nurcode.htm>. [Acceso el 16 de mayo de 2010].
4. Rose K. Challenges in pediatric drug development. A Pharmaceutical Industry Perspective. *Pediatr Drugs* 2009;11:57-59.
5. World Medical Association. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. Disponible en <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>. [Acceso el 16 de mayo de 2010].
6. Regulations and ethical guidelines. The Belmont report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. Disponible en: <http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/belmont.html>. [Acceso el 16 de mayo de 2010].
7. Convenio sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina. Convenio para la protección de los Derechos Humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina. Disponible en http://es.wikipedia.org/wiki/Convenio_sobre_Derechos_Humanos_y_Biomedicina. [Acceso el 16 de mayo de 2010].



8. Real Decreto 223/2004 por el que se regulan ensayos clínicos con medicamentos. Disponible en <http://www.boe.es>. [Acceso el 16 de mayo de 2010].
9. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. Disponible en <http://eur-lex.europa.eu/>. [Acceso el 16 de mayo de 2010].
10. ORDEN SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano.
11. Frakking FNJ, van der Lee JH, Klassen TP, Offringa M. Survey of current guidance for child health clinical trials. The StaR Child Health Project: Standards for Research in Children. First Pediatric Regulation WHO Network Meeting. Geneva 15-17 feb 2010. Disponible en <http://www.who.int/childmedicines/publications/GUIDANCECHILDHEALTH.pdf>. [Acceso el 16 de mayo de 2010].
12. Samuel J, Ries NM, Malkin D, Knoppers BM. Biobancos y estudios longitudinales: ¿donde están los niños? GenEdit. 2008;6:1-10.
13. International Conference on Harmonisation. ICH tripartite guideline: clinical investigation of medical products in the pediatric population – ICH E11. Disponible en <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA487.pdf>. [Acceso el 16 de mayo de 2010].
14. EMEA. Ethical considerations for clinical trials performed in children. Recommendations of the Ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Final 2008. http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-10/ethical_considerations_en.pdf. [Acceso el 16 de mayo de 2010].
15. Shah S, Whittle A, Wilfond B, Gensler G, Wendler D. How do institutional review boards apply the federal risk and benefit standards for pediatric research? JAMA. 2004;291:476-82.
16. EMEA. Reflexion paper: formulations of choice for the paediatric population. 2006. Disponible en <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/19481005en.pdf>. [Acceso el 16 de mayo de 2010].

ANEXOS DE LEGISLACIÓN



NORMATIVA LEGAL REFERENTE A ÉTICA Y DERECHOS DEL PACIENTE

• Ética

- Declaración de Helsinki. Disponible en:
http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.
(Acceso 29 de septiembre de 2010)

• Derechos del paciente

- Ley 41/2002 (Autonomía del Paciente). Disponible en:
http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2002-22188
(Acceso 29 de septiembre de 2010)
- Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos. Disponible en:
<http://www.boe.es/boe/dias/1999/12/14/pdfs/A43088-43099>
(Acceso 29 de septiembre de 2010)
- Real Decreto 1720/2007 (Desarrollo de la LOPD). Disponible en:
www.boe.es/aboe/consultas/bases_datos/texto_boe.php. Referencia: BOE-A-2008-979
(Acceso 29 de septiembre de 2010)

NORMATIVA EN MATERIA DE ENSAYOS CLÍNICOS

• Normativa Europea

- Normas de Buena Práctica Clínica. Guía de ICH. Disponible en:
<http://www.aemps.es/actividad/sgInspeccion/BPC.htm>
(Acceso 26 de septiembre 2010). Incluye actualización 5 de agosto 2010.
- Directiva 20/2001. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu>
Código Cellex: 32001L0020. (Acceso 29 de septiembre de 2010)
- Directiva 28/2005. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu>
Código Cellex: 32005L0028. (Acceso 29 de septiembre de 2010)
- Comisión Europea/Vol. 4 Anexo 13: Fabricación de medicamentos en investigación. Disponible en:
<http://www.aemps.es/actividad/sgInspeccion/docs/26-anexo13>
(Acceso 29 de septiembre de 2010)

• Normativa Española

- RD 223/2004. (Incluye texto completo)
- Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos a partir del 1 de mayo de 2004 (versión núm 6, de mayo 2008). Disponible en:
<http://www.aemps.es/actividad/invClinica/docs/aclaraciones-normativaECmayo08>
(Acceso 29 de septiembre de 2010)
- Título III de la Ley 29/2006. Disponible en:
http://www.boe.es/aeboe/consultas/bases_datos/doc.php?id=BOE-A-2006-13554
(Acceso 29 de septiembre de 2010)
- RD 1344/2007. Farmacovigilancia. Disponible en:
http://www.aemps.es/actividad/legislacion/espana/docs/rcl_2007_1982-2008-1
(Acceso 29 de septiembre de 2010)



- Ley 14/2007. Ley de Investigación biomédica. Disponible en:
www.boe.es/aeboe/consultas/bases_datos/doc.php?id=BOE-A-2007-12945
(Acceso 29 de septiembre de 2010)
- Orden 256/2007, desarrollo de la directiva 28/2005. Disponible en:
<http://www.aemps.es/actividad/legislacion/espana/ensayos.htm>
(Acceso 29 de septiembre de 2010)
- Orden SCO/362/2008 modifica la orden 256/2007. Disponible en:
<http://www.aemps.es/actividad/legislacion/espana/ensayos.htm>
(Acceso 29 de septiembre de 2010)
- RD 1015/2009. Disponible en:
www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002
(Acceso 29 de septiembre de 2010)



REAL DECRETO 223/2004, DE 6 DE FEBRERO, POR EL QUE SE REGULAN LOS ENSAYOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS

(BOE núm. 33, de 7 febrero [RCL 2004, 325])

Los ensayos clínicos con medicamentos han sido objeto de regulación en el título III de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, y su desarrollo reglamentario en esta materia mediante el Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos.

La Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, ha venido a armonizar las legislaciones de los Estados miembros de la Unión Europea sobre ensayos clínicos con medicamentos en seres humanos, lo que ha hecho necesario la modificación de la legislación española vigente en esta materia. En este sentido, el artículo 125 de la Ley 53/2002, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social, ha introducido diversas modificaciones en el título III de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, con la finalidad de eliminar las discrepancias de la citada Norma con la Directiva 2001/20/CE, dotando así de la necesaria cobertura legal a este Reglamento. Asimismo, se ha tenido en cuenta en la elaboración lo dispuesto en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica.

Este Real Decreto, por tanto, viene a incorporar en su totalidad al ordenamiento jurídico interno la Directiva 2001/20/CE, y sustituye al actual Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos, dotando de nuevo desarrollo reglamentario a la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, en cuanto a ensayos clínicos se refiere.

En este Real Decreto se han tenido en cuenta los principios básicos para la realización de ensayos clínicos con seres humanos fundamentados en la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano respecto a la aplicación de la biología y la medicina, reflejados en la Declaración de Helsinki y en el Convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina, así como las normas para la adecuada protección de los datos personales.

Por otra parte, se habilitan nuevos procedimientos administrativos para la autorización de los ensayos clínicos por parte de la Administración General del Estado, lo que supone agilizar y simplificar los trámites actualmente existentes, equiparando las distintas reglamentaciones en esta materia de los Estados miembros de la Unión Europea y permitiendo el mutuo reconocimiento entre las autoridades sanitarias de dichos Estados respecto a los resultados de los ensayos clínicos realizados.

En cuanto a la evaluación del ensayo clínico, en el ámbito que les concierne, por parte del Comité Ético de Investigación Clínica, además del establecimiento de plazos máximos para dicha evaluación se recoge la exigencia del dictamen único. En este sentido, en los ensayos clínicos multicéntricos, en los que participen dos o más centros ubicados en España, se designará un comité de referencia entre los distintos comités éticos implicados para la emisión del citado dictamen único, lo cual hace necesaria la creación de un organismo de coordinación



denominado Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica.

Especial mención merece la obligación de aplicar las normas de buena práctica clínica a la planificación, realización, registro y comunicación de todos los ensayos clínicos que se realicen en España, como conjunto de requisitos éticos y científicos de calidad reconocidos a escala internacional y como garantía de la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo, así como la fiabilidad de sus resultados.

La verificación de la conformidad con las normas de buena práctica clínica y la inspección de los datos, la información y los documentos para comprobar que han sido producidos, registrados y comunicados correctamente, así como el cumplimiento de las normas de correcta fabricación en la elaboración, importación y etiquetado de los medicamentos en investigación, la vigilancia de la seguridad de estos medicamentos y las comunicaciones entre las autoridades competentes en la materia, han sido también recogidos y tenidos en cuenta como requisitos indispensables para justificar la participación de seres humanos en los ensayos clínicos.

Por último, complementan este Real Decreto las normas de buena práctica clínica y las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España, o en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que se publicarán por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

Este Real Decreto mediante el que se incorpora al ordenamiento jurídico interno la Directiva 2001/20/CE desarrolla el título III de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, y se dicta al amparo de lo dispuesto en el artículo 149.1.16ª de la Constitución Española, en concordancia con el artículo 2.1 de la citada Ley.

En la elaboración de este Real Decreto han sido oídas las Comunidades Autónomas y los sectores afectados.

En su virtud, a propuesta de la Ministra de Sanidad y Consumo, con la aprobación previa de la Ministra de Administraciones Públicas, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día 6 de febrero de 2004, dispongo:

CAPÍTULO I

Disposiciones generales

Artículo 1. Ámbito de aplicación.

1. Este Real Decreto se aplicará a los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano que se realicen en España.

A estos efectos, no tendrá la consideración de ensayo clínico la administración de un medicamento en investigación a un solo paciente, en el ámbito de la práctica médica habitual y con el único propósito de conseguir un beneficio terapéutico para el paciente, que se regirá por lo dispuesto sobre uso compasivo en el artículo 28.

La práctica médica y la libertad profesional de prescripción del médico no ampararán, en ningún caso, la realización de ensayos clínicos no autorizados ni la utilización de remedios secretos o no declarados a la autoridad sanitaria.

2. Se excluyen del ámbito de aplicación de este Real Decreto los estudios observacionales, definidos en el artículo 2.c), que se regirán por su normativa específica.



3. Quedan prohibidos los ensayos clínicos con medicamentos de terapia génica que produzcan modificaciones en la identidad génica de la línea germinal del sujeto.

Artículo 2. *Definiciones.*

A los efectos de lo dispuesto en este Real Decreto, se aplicarán las siguientes definiciones:

a) Ensayo clínico: toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia.

A estos efectos, se aplicará la definición de medicamento en investigación prevista en el párrafo d).

b) Ensayo clínico multicéntrico: ensayo clínico realizado de acuerdo con un protocolo único pero en más de un centro y, por tanto, realizado por más de un investigador.

c) Estudio observacional: estudio en el que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones normales de la práctica clínica (aquellas establecidas en la autorización de comercialización). La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por un protocolo de ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente disociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.

d) Medicamento en investigación: forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado.

e) Promotor: individuo, empresa, institución u organización responsable del inicio, gestión y/o financiación de un ensayo clínico.

f) Monitor: profesional capacitado con la necesaria competencia clínica, elegido por el promotor, que se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo. Sirve de vínculo entre el promotor y el investigador principal, cuando éstos no concurren en la misma persona.

g) Organización de investigación por contrato (CRO): persona física o jurídica contratada por el promotor para realizar funciones o deberes del promotor en relación con el ensayo clínico.

h) Investigador: médico o persona que ejerce una profesión reconocida para llevar a cabo investigaciones en razón de su formación científica y de su experiencia en la atención sanitaria requerida. El investigador es responsable de la realización del ensayo clínico en un centro. Si es un equipo el que realiza el ensayo en un centro, el investigador es el responsable del equipo y puede denominarse investigador principal.



i) Investigador coordinador: investigador responsable de la coordinación de los investigadores de todos los centros españoles que participan en un ensayo clínico multicéntrico.

j) Manual del investigador: conjunto de datos clínicos y no clínicos sobre el medicamento en investigación pertinente para el estudio de dicho medicamento en seres humanos.

k) Protocolo: documento donde se describen los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de un ensayo. El término protocolo se refiere al protocolo original, a sus sucesivas versiones y a sus modificaciones.

l) Sujeto del ensayo: individuo que participa en un ensayo clínico, bien recibiendo el medicamento en investigación, bien como control.

m) Consentimiento informado: decisión, que debe figurar por escrito y estar fechada y firmada, de participar en un ensayo clínico adoptada voluntariamente por una persona capaz de dar su consentimiento tras haber sido debidamente informada y documentada acerca de su naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos.

En el supuesto de que el sujeto tenga un impedimento para escribir, el consentimiento podrá otorgarse en casos excepcionales de forma oral en presencia de al menos un testigo.

Cuando el sujeto del ensayo no sea una persona capaz para dar su consentimiento, la decisión deberá adoptarse por su representante legal en los términos previstos en el artículo 7.

n) Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC): organismo independiente, constituido por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, encargado de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un ensayo y de ofrecer garantía pública al respecto, mediante un dictamen sobre el protocolo del ensayo, la idoneidad de los investigadores y la adecuación de las instalaciones, así como los métodos y los documentos que vayan a utilizarse para informar a los sujetos del ensayo con el fin de obtener su consentimiento informado. En el caso de ensayos clínicos multicéntricos, el Comité Ético de Investigación Clínica encargado de emitir el dictamen se denomina Comité Ético de Investigación Clínica de Referencia.

ñ) Inspección: revisión oficial por una autoridad competente de los documentos, las instalaciones, los archivos, los sistemas de garantía de calidad y cualesquiera otros elementos que la autoridad competente considere relacionados con el ensayo clínico y que puedan encontrarse en el lugar del ensayo, en las instalaciones del promotor y/o de la organización de investigación por contrato, o en cualquier otro establecimiento que la autoridad competente considere oportuno inspeccionar.

o) Acontecimiento adverso: cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento.

p) Reacción adversa: toda reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada.

q) Acontecimiento adverso grave o reacción adversa grave: cualquier acontecimiento adverso o reacción adversa que, a cualquier dosis, produzca la muerte, amenace la vida del sujeto, haga necesaria la hospitalización o la prolongación de ésta, produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, o dé lugar a una anomalía o malformación congénita. A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de acontecimiento adverso o reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista



médico, aunque no cumplan los criterios anteriores.

r) Reacción adversa inesperada: reacción adversa cuya naturaleza o gravedad no se corresponde con la información referente al producto (por ejemplo, el manual del investigador en el caso de un medicamento en investigación no autorizado para su comercialización, o la ficha técnica del producto en el caso de un medicamento autorizado).

CAPÍTULO II

Protección de los sujetos del ensayo

Artículo 3. *Postulados éticos.*

1. Sólo se podrá iniciar un ensayo clínico cuando el Comité Ético de Investigación Clínica que corresponda y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios hayan considerado que los beneficios esperados para el sujeto del ensayo y para la sociedad justifican los riesgos; asimismo, sólo podrá proseguir si se supervisa permanentemente el cumplimiento de este criterio.

2. Los ensayos clínicos se realizarán en condiciones de respeto a los derechos del sujeto y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos. En particular, se deberá salvaguardar la integridad física y mental del sujeto, así como su intimidad y la protección de sus datos, de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Se obtendrá y documentará el consentimiento informado de cada uno de los sujetos del ensayo, libremente expresado, antes de su inclusión en el ensayo en los términos previstos en el artículo 7 de este Real Decreto.

3. Sólo se podrán realizar ensayos clínicos cuando se cumplan todos los requisitos siguientes:

a) Disponer de suficientes datos científicos y, en particular, ensayos farmacológicos y toxicológicos en animales, que garanticen que los riesgos que implica en la persona en que se realiza son admisibles.

b) Que el estudio se base en los conocimientos disponibles, la información buscada suponga, presumiblemente, un avance en el conocimiento científico sobre el ser humano o para mejorar su estado de salud y su diseño minimice los riesgos para los sujetos participantes en él.

c) Que los riesgos e inconvenientes previsibles para los sujetos del ensayo se hayan ponderado con respecto a los beneficios previsibles para cada sujeto del ensayo y futuros pacientes.

4. Con el fin de garantizar una protección óptima de la salud y los derechos de los sujetos, no se podrán llevar a cabo investigaciones obsoletas o repetitivas.

5. El ensayo clínico debe estar diseñado para reducir al mínimo posible el dolor, la incomodidad, el miedo y cualquier otro riesgo previsible en relación con la enfermedad y edad o grado de desarrollo del sujeto; tanto el umbral de riesgo como el grado de incomodidad deben ser definidos de forma específica y monitorizados durante el ensayo, especialmente cuando los sujetos del ensayo sean menores, adultos incapaces o constituyan una población especialmente vulnerable en razón de su situación económica, médica o social.

6. El tratamiento, comunicación y cesión de los datos de carácter personal de los sujetos participantes en el ensayo se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de



diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y constará expresamente en el consentimiento informado.

7. La atención sanitaria que se dispense y las decisiones médicas que se adopten sobre los sujetos serán responsabilidad de un médico o de un odontólogo debidamente cualificados.

8. Los sujetos participantes en ensayos clínicos sin beneficio potencial directo para el sujeto en investigación recibirán del promotor la compensación pactada por las molestias sufridas. La cuantía de la compensación económica estará en relación con las características del ensayo, pero en ningún caso será tan elevada como para inducir a un sujeto a participar por motivos distintos del interés por el avance científico.

La contraprestación que se hubiera pactado por la participación voluntaria en el ensayo se percibirá en todo caso, si bien se reducirá proporcionalmente según la participación del sujeto en la experimentación, en el supuesto de que decida revocar su consentimiento y abandonar el ensayo.

En los casos extraordinarios de investigaciones sin beneficio potencial directo para el sujeto en investigación en menores e incapaces, para evitar la posible explotación de estos sujetos, no se producirá ninguna compensación económica por parte del promotor, a excepción del reintegro de los gastos extraordinarios y pérdidas de productividad que se deriven de la participación del sujeto en el ensayo.

9. Los sujetos que participen en ensayos con un posible beneficio potencial directo para el sujeto de investigación o sus representantes legales únicamente podrán recibir del promotor el reintegro de los gastos extraordinarios y pérdidas de productividad que se deriven de su participación en el ensayo.

10. Los sujetos del ensayo dispondrán de un punto donde puedan obtener mayor información sobre el ensayo, que constará en la hoja de información para el sujeto.

Artículo 4. *De los ensayos clínicos con menores.*

Sin perjuicio de la aplicación de las disposiciones generales establecidas en el artículo anterior, solo se podrán realizar ensayos clínicos en menores de edad cuando se cumplan, además, las siguientes condiciones especiales:

a) Que los ensayos sean de interés específico para la población que se investiga, y solo cuando dicha investigación sea esencial para validar datos procedentes de ensayos clínicos efectuados en personas capaces de otorgar su consentimiento informado u obtenidos por otros medios de investigación. Además, la investigación deberá guardar relación directa con alguna enfermedad que padezca el menor o bien ser de naturaleza

tal que solo pueda ser realizada en menores.

b) Que el bienestar del sujeto prevalezca siempre sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad, y existan datos que permitan prever que los beneficios esperados superan los riesgos o que el riesgo que conlleva el ensayo es mínimo.

c) Que la obtención del consentimiento informado se ajuste a lo especificado en el artículo 7.3.

d) Que el protocolo sea aprobado por un Comité Ético de Investigación Clínica que cuente con expertos en pediatría o que haya recabado asesoramiento sobre las cuestiones clínicas,



éticas y psicosociales en el ámbito de la pediatría.

e) Que se sigan las directrices científicas correspondientes de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos.

Artículo 5. *De los ensayos clínicos con adultos incapacitados.*

Sin perjuicio de la aplicación de las disposiciones generales establecidas en el artículo 3, solo se podrán realizar ensayos clínicos en adultos que no estén en condiciones de dar su consentimiento informado y que no lo hayan dado con anterioridad al comienzo de su incapacidad, cuando se cumplan, además, las siguientes condiciones especiales:

a) Que los ensayos sean de interés específico para la población que se investiga, y dicha investigación sea esencial para validar datos procedentes de ensayos clínicos efectuados en personas capaces de otorgar su consentimiento informado u obtenidos por otros medios de investigación. Además, la investigación deberá guardar relación directa con alguna enfermedad que padezca el adulto incapaz, y que ésta le debilite o ponga en peligro su vida.

b) Que el bienestar del sujeto prevalezca sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad, y existan datos que permitan prever que reporta algún beneficio al paciente que prevalezca sobre los riesgos o no produzca ningún riesgo.

c) Que el consentimiento informado se ajuste a lo especificado en el artículo 7.3. En todo caso, los sujetos no deben haberse negado a dar su consentimiento informado con anterioridad al comienzo de su incapacidad.

d) Que el protocolo sea aprobado por un Comité Ético de Investigación Clínica que cuente con expertos en la enfermedad en cuestión o que haya recabado asesoramiento de este tipo de expertos sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la enfermedad y del grupo de pacientes afectado.

Artículo 6. *De los ensayos clínicos sin beneficio directo para la salud de los sujetos.*

1. En los ensayos clínicos sin beneficio potencial directo para la salud de los sujetos participantes, el riesgo que estos sujetos asuman estará justificado en razón del beneficio esperado para la colectividad.

2. En menores y en sujetos incapacitados podrán realizarse ensayos sin beneficio potencial directo para el sujeto únicamente si, además de tenerse en cuenta lo dispuesto en los artículos 4 y 5, el Comité Ético de Investigación Clínica considera que se cumplen los siguientes requisitos:

a) Que se adoptan las medidas necesarias para garantizar que el riesgo sea mínimo.

b) Que las intervenciones a que van a ser sometidos los sujetos del ensayo son equiparables a las que corresponden a la práctica médica habitual en función de su situación médica, psicológica o social.

c) Que del ensayo se pueden obtener conocimientos relevantes sobre la enfermedad o situación objeto de investigación, de vital importancia para entenderla, paliarla o curarla.

d) Que estos conocimientos no pueden ser obtenidos de otro modo.

e) Que existen garantías sobre la correcta obtención del consentimiento informado, de acuerdo con lo contemplado en el artículo 7.



3. En mujeres gestantes o en período de lactancia, sólo se podrán realizar ensayos clínicos sin beneficio potencial directo para ellas cuando el Comité Ético de Investigación Clínica concluya que no suponen ningún riesgo previsible para su salud ni para la del feto o niño, y que se obtendrán conocimientos útiles y relevantes sobre el embarazo o la lactancia.

Artículo 7. *Del consentimiento informado.*

1. La obtención del consentimiento informado debe tener en cuenta los aspectos indicados en las recomendaciones europeas al respecto y que se recogen en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, en las directrices de la Unión Europea.

2. El sujeto del ensayo deberá otorgar su consentimiento después de haber entendido, mediante una entrevista previa con el investigador o un miembro del equipo de investigación, los objetivos del ensayo, sus riesgos e inconvenientes, así como las condiciones en las que se llevará a cabo, y después de haber sido informado de su derecho a retirarse del ensayo en cualquier momento sin que ello le ocasione perjuicio alguno.

El consentimiento se documentará mediante una hoja de información para el sujeto y el documento de consentimiento. La hoja de información contendrá únicamente información relevante, expresada en términos claros y comprensibles para los sujetos, y estará redactada en la lengua propia del sujeto.

3. Cuando el sujeto del ensayo no sea una persona capaz para dar su consentimiento o no esté en condiciones de hacerlo, la decisión deberá adoptarse, teniendo en cuenta lo indicado en este artículo.

a) Si el sujeto del ensayo es menor de edad:

1º Se obtendrá el consentimiento informado previo de los padres o del representante legal del menor; el consentimiento deberá reflejar la presunta voluntad del menor y podrá retirarse en cualquier momento sin perjuicio alguno para él. Cuando el menor tenga 12 o más años, deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo.

2º El menor recibirá, de personal que cuente con experiencia en el trato con menores, una información sobre el ensayo, los riesgos y los beneficios adecuada a su capacidad de entendimiento.

3º El investigador aceptará el deseo explícito del menor de negarse a participar en el ensayo o de retirarse en cualquier momento, cuando éste sea capaz de formarse una opinión en función de la información recibida.

4º El promotor pondrá en conocimiento del Ministerio Fiscal las autorizaciones de los ensayos clínicos cuya población incluya a menores.

b) Si el sujeto es un adulto sin capacidad para otorgar su consentimiento informado:

1º Deberá obtenerse el consentimiento informado de su representante legal, tras haber sido informado sobre los posibles riesgos, incomodidades y beneficios del ensayo. El consentimiento deberá reflejar la presunta voluntad del sujeto y podrá ser retirado en cualquier momento sin perjuicio para éste.

2º Cuando las condiciones del sujeto lo permitan, este deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo, después de haber recibido toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento. En este caso, el investigador deberá tener en cuenta



la voluntad de la persona incapaz de retirarse del ensayo.

4. Cuando el ensayo clínico tenga un interés específico para la población en la que se realiza la investigación y lo justifiquen razones de necesidad en la administración del medicamento en investigación, podrá someterse a un sujeto a un ensayo clínico sin obtener el consentimiento previo en los siguientes casos:

a) Si existe un riesgo inmediato grave para la integridad física o psíquica del sujeto, se carece de una alternativa terapéutica apropiada en la práctica clínica y no es posible obtener su consentimiento o el de su representante legal. En este caso, siempre que las circunstancias lo permitan, se consultará previamente a las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho.

b) Si el sujeto no es capaz para tomar decisiones debido a su estado físico o psíquico y carece de representante legal. En este caso, el consentimiento lo prestarán las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho.

En ambos casos, esta eventualidad y la forma en que se procederá debe hallarse prevista en la documentación del ensayo aprobada por el Comité Ético de Investigación Clínica, y el sujeto o su representante legal será informado en cuanto sea posible y deberá otorgar su consentimiento para continuar en el ensayo si procediera.

5. El sujeto participante en un ensayo clínico, o su representante legal, podrán revocar su consentimiento en cualquier momento, sin expresión de causa y sin que por ello se derive para el sujeto participante responsabilidad ni perjuicio alguno.

Artículo 8. *Del seguro u otra garantía financiera de los sujetos del ensayo.*

1. Sólo podrá realizarse un ensayo clínico con medicamentos en investigación si, previamente, se ha concertado un seguro u otra garantía financiera que cubra los daños y perjuicios que como consecuencia del ensayo puedan resultar para la persona en que hubiera de realizarse, salvo que el ensayo se refiera únicamente a medicamentos autorizados en España, su utilización en el ensayo se ajuste a las condiciones de uso autorizadas y el Comité Ético de Investigación Clínica considere que las intervenciones a las que serán sometidos los sujetos por su participación en el ensayo suponen un riesgo equivalente o inferior al que correspondería a su atención en la práctica clínica habitual.

2. El promotor del ensayo es el responsable de la contratación de dicho seguro de responsabilidad o de la garantía financiera y éstos cubrirán las responsabilidades del promotor, del investigador principal y sus colaboradores, y del hospital o centro donde se lleve a cabo el ensayo clínico.

3. En el supuesto previsto al final del apartado 1 de este artículo, cuando no se concierte seguro u otra garantía financiera o, por cualquier circunstancia, el seguro o la garantía financiera concertados no cubran enteramente los daños, el promotor del ensayo clínico, el investigador principal y el hospital o centro donde se realice el ensayo serán responsables solidariamente, sin necesidad de que medie culpa, del daño que en su salud sufra el sujeto sometido al ensayo clínico, así como de los perjuicios económicos que se deriven, incumbiéndoles la carga de la prueba de que no son consecuencia del ensayo clínico o de las medidas terapéuticas o diagnósticas que se adopten durante su realización. Ni la autorización administrativa,



ni el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica eximirán de responsabilidad al promotor del ensayo clínico, al investigador principal y sus colaboradores o al hospital o centro donde se realice el ensayo clínico en estas circunstancias.

4. Se presume, salvo prueba en contrario, que los daños que afecten a la salud del sujeto del ensayo durante su realización y en el año siguiente a la terminación del tratamiento se han producido como consecuencia del ensayo. Sin embargo, una vez concluido el año, el sujeto del ensayo esta obligado a probar el nexo entre el ensayo y el daño producido.

5. A los efectos del régimen de responsabilidad previsto en este artículo, serán objeto de resarcimiento todos los gastos derivados del menoscabo en la salud o estado físico del sujeto sometido al ensayo clínico, así como los perjuicios económicos que se deriven directamente de dicho menoscabo, siempre que éste no sea inherente a la patología objeto de estudio, o se incluya dentro de las reacciones adversas propias de la medicación prescrita para dicha patología, así como la evolución propia de su enfermedad como consecuencia de la ineficacia del tratamiento.

6. El importe mínimo que en concepto de responsabilidad estará garantizado será de 250.000 euros por sujeto sometido a ensayo clínico, como indemnización a tanto alzado. En caso de que la indemnización se fije como renta anual constante o creciente, el límite de la cobertura del seguro o de la garantía financiera será de al menos 25.000 euros anuales por cada sujeto sometido al ensayo clínico, pudiéndose establecer como capital asegurado máximo o como importe máximo de la garantía financiera un sublímite por ensayo clínico y año de 2.500.000 euros.

Se autoriza al Ministerio de Sanidad y Consumo para revisar los límites anteriormente establecidos.

7. Cuando el promotor e investigador principal sean la misma persona y el ensayo clínico se realice en un centro sanitario dependiente de una Administración pública, ésta podrá adoptar las medidas que considere oportunas para facilitar la garantía de los riesgos específicos derivados del ensayo en los términos señalados en los apartados anteriores, con el objeto de fomentar la investigación.

CAPÍTULO III

De los Comités Éticos de Investigación Clínica

Artículo 9. Del Centro Coordinador de los Comités Éticos de Investigación Clínica.

1. Con el objeto de facilitar el dictamen único se creará el Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica. Dicha organización se constituye como la unidad técnica operativa que tiene como objetivo facilitar que los Comités Éticos de Investigación Clínica acreditados por las Comunidades Autónomas puedan compartir estándares de calidad y criterios de evaluación adecuados y homogéneos y favorecer la agilidad en el proceso de obtención del dictamen único.

2. El Centro coordinador de comités éticos de investigación clínica se adscribe al Ministerio de Sanidad y Consumo, a través de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.



3. El Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica colaborará con las autoridades competentes de las Comunidades Autónomas y rendirá cuentas de su actividad en el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

4. El Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica desarrollará las siguientes actividades:

- a) Facilitar el dictamen único en los ensayos multicéntricos.
- b) Coordinar con las Comunidades Autónomas el desarrollo de un sistema informático de comunicación entre Comités Éticos de Investigación Clínica.
- c) Gestionar la base de datos de ensayos clínicos de la red nacional de Comités Éticos de Investigación Clínica.
- d) Promover criterios de evaluación comunes en los Comités Éticos de Investigación Clínica.
- e) Promover la formación de los miembros de los Comités Éticos de Investigación Clínica.
- f) Promover foros de debate entre Comités Éticos de Investigación Clínica.
- g) Actuar como punto de contacto para proporcionar información sobre el funcionamiento de la red nacional de Comités Éticos de Investigación Clínica.
- h) Proporcionar asesoramiento a los Comités Éticos de Investigación Clínica en cuestiones de procedimiento.
- i) Elaborar la memoria anual de actividades. Ap. 2 modificado por disp. final 1 de Real Decreto núm. 590/2005, de 20 mayo .

Artículo 10. *Funciones de los Comités Éticos de Investigación Clínica.*

Los Comités Éticos de Investigación Clínica desempeñarán las siguientes funciones:

- a) Evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales de los ensayos clínicos que les sean remitidos, de conformidad con lo establecido en la sección 2ª del capítulo IV.
- b) Evaluar las modificaciones relevantes de los ensayos clínicos autorizados.
- c) Realizar un seguimiento del ensayo, desde su inicio hasta la recepción del informe final.

Artículo 11. *Acreditación de los Comités Éticos de Investigación Clínica.*

Los Comités Éticos de Investigación Clínica serán acreditados por la autoridad sanitaria competente en cada Comunidad Autónoma, quien determinará el ámbito geográfico e institucional de cada comité. Dicha acreditación deberá ser renovada periódicamente por dicha autoridad sanitaria según los procedimientos y plazos que ésta determine. Tanto la acreditación inicial como sus renovaciones deberán ser notificadas a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y al Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica.

Artículo 12. *Composición de los Comités Éticos de Investigación Clínica.*

1. El Comité Ético de Investigación Clínica deberá estar constituido por al menos nueve miembros, de manera que se asegure la independencia de sus decisiones, así como su competen-



cia y experiencia en relación con los aspectos metodológicos, éticos y legales de la investigación, la farmacología y la práctica clínica asistencial en medicina hospitalaria y extrahospitalaria.

2. Entre los miembros del citado comité figurarán médicos, uno de los cuales será farmacólogo clínico; un farmacéutico de hospital, y un Diplomado universitario en Enfermería.

Al menos un miembro deberá ser independiente de los centros en los que se lleven a cabo proyectos de investigación que requieran la evaluación ética por parte del comité.

Al menos dos miembros deben ser ajenos a las profesiones sanitarias, uno de los cuales deberá ser Licenciado en Derecho.

3. Se garantizará un sistema de renovación de miembros que permita nuevas incorporaciones de forma regular, a la vez que se mantiene la experiencia del comité.

4. Tal como establece el artículo 4 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, la pertenencia a un Comité Ético de Investigación Clínica será incompatible con cualquier clase de intereses derivados de la fabricación y venta de medicamentos y productos sanitarios.

Artículo 13. *Requisitos mínimos respecto a los medios e infraestructura de los Comités Éticos de Investigación Clínica.*

Las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas correspondientes asegurarán que cada Comité Ético de Investigación Clínica acreditado cuente al menos con los siguientes medios:

a) Instalaciones específicas que permitan la realización de su trabajo, en condiciones que garanticen la confidencialidad. Deberán disponer de un espacio apropiado para la secretaría del comité, para la realización de las reuniones y para el manejo y archivo de documentos confidenciales.

b) Equipamiento informático con capacidad suficiente para manejar toda la información generada por el comité y disponibilidad de un sistema rápido de transmisión de información.

c) Personal administrativo y técnico que permita al comité poder ejercer de manera apropiada sus funciones.

Artículo 14. *Normas generales de funcionamiento de los Comités Éticos de Investigación Clínica.*

1. Ni el Comité Ético de Investigación Clínica ni ninguno de sus miembros podrán percibir directa ni indirectamente remuneración alguna por parte del promotor del ensayo.

2. Los Comités Éticos de Investigación Clínica deberán elaborar y seguir para su funcionamiento unos procedimientos normalizados de trabajo que como mínimo se referirán a:

a) La composición y requisitos que deben cumplir sus miembros.

b) La periodicidad de las reuniones, que al menos deberá ser mensual.

c) El procedimiento para convocar a sus miembros.

d) Los aspectos administrativos, incluyendo la documentación que debe presentarse.

e) Los casos en que se pueda realizar una revisión rápida de la documentación correspondiente a un ensayo clínico y el procedimiento que debe seguirse en estos casos.

f) La evaluación inicial de los protocolos y sistema de seguimiento de los ensayos.



- g) Los mecanismos de toma de decisiones.
 - h) La preparación y aprobación de las actas de las reuniones.
 - i) El archivo y conservación de la documentación del comité y de la relacionada con los ensayos clínicos evaluados.
3. En los casos que exista Comisión de Investigación o Comité de Ética Asistencial, deberá formar parte del comité un miembro de cada una de ellas.
4. Cuando el Comité Ético de Investigación Clínica no reúna los conocimientos y experiencia necesarios para evaluar un determinado ensayo clínico recabará el asesoramiento de alguna persona experta no perteneciente al comité, que respetará el principio de confidencialidad. De esta manera:
- a) Cuando el comité evalúe protocolos de investigación clínica con procedimientos quirúrgicos, técnicas diagnósticas o productos sanitarios, contará con el asesoramiento de al menos una persona experta en el procedimiento o tecnología que se vaya a evaluar.
 - b) Cuando el comité evalúe ensayos clínicos que se refieran a menores o a sujetos incapacitados, contará con el asesoramiento de al menos una persona con experiencia en el tratamiento de la población que se incluya en el ensayo.
5. El investigador principal o los colaboradores de un ensayo clínico no podrán participar en la evaluación, ni en el dictamen de su propio protocolo, aun cuando sean miembros del comité.
6. Cada reunión del comité quedará recogida en el acta correspondiente, en la que se detallarán como mínimo los miembros asistentes, que para cada estudio evaluado se han ponderado los aspectos contemplados en este Real Decreto y la decisión adoptada sobre cada ensayo.

CAPÍTULO IV

De la intervención sobre los ensayos clínicos con medicamentos

SECCIÓN 1ª. DISPOSICIONES COMUNES

Artículo 15. *Requisitos para la realización de ensayos clínicos.*

Para la realización de ensayos clínicos con medicamentos se precisará del previo dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente, de la conformidad de la dirección de cada uno de los centros donde el ensayo vaya a realizarse y de la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

El dictamen y la autorización citados en el párrafo anterior podrán solicitarse de forma simultánea o no, según las preferencias del promotor.

SECCIÓN 2ª. DEL DICTAMEN DE LOS COMITÉS ÉTICOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Artículo 16. *Iniciación del procedimiento.*

1. El promotor deberá solicitar por escrito el dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica, de acuerdo con las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o,



en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

2. La solicitud deberá acompañarse de la siguiente documentación:

- a) El protocolo.
- b) El manual del investigador.
- c) Los documentos referentes al consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para el sujeto de ensayo.
- d) Los documentos sobre la idoneidad del investigador y sus colaboradores.
- e) Los documentos sobre la idoneidad de las instalaciones.
- f) Las cantidades y el modo en que los investigadores y sujetos puedan ser, en su caso, remunerados o indemnizados por su participación en el ensayo clínico, así como los elementos pertinentes de todo contrato previsto entre el promotor y el centro.
- g) Una copia de la póliza del seguro o del justificante de la garantía financiera del ensayo clínico o un certificado de ésta, cuando proceda.
- h) En los casos previstos en el artículo 8.3 de ausencia de seguro o de seguro con cobertura parcial, deberá acompañarse documento firmado de asunción de responsabilidad en caso de daños producidos como consecuencia del ensayo.
- i) Los procedimientos y material utilizado para el reclutamiento de los sujetos del ensayo.
- j) El compromiso de los investigadores que está previsto que participen en el ensayo.

Artículo 17. *Criterios de evaluación para la emisión del dictamen.*

1. El Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente evaluará el protocolo, el manual del investigador y el resto de la documentación que acompañe a la solicitud y emitirá su dictamen tomando en consideración, en particular, las siguientes cuestiones:

- a) La pertinencia del ensayo clínico, teniendo en cuenta el conocimiento disponible.
- b) La pertinencia de su diseño para obtener conclusiones fundamentadas con el número adecuado de sujetos en relación con el objetivo del estudio.
- c) Los criterios de selección y retirada de los sujetos del ensayo, así como la selección equitativa de la muestra.
- d) La justificación de los riesgos e inconvenientes previsibles en relación con los beneficios esperables para los sujetos del ensayo, para otros pacientes y para la comunidad, teniendo en cuenta el principio de protección de los sujetos del ensayo desarrollado en el artículo 3.
- e) La justificación del grupo control (ya sea placebo o un tratamiento activo).
- f) Las previsiones para el seguimiento del ensayo.
- g) La idoneidad del investigador y de sus colaboradores.
- h) La idoneidad de las instalaciones.
- i) La idoneidad de la información escrita para los sujetos del ensayo y el procedimiento de obtención del consentimiento informado, y la justificación de la investigación en personas incapaces de dar su consentimiento informado.
- j) El seguro o la garantía financiera previstos para el ensayo.
- k) Las cantidades y, en su caso, previsiones de remuneración o compensación para los investigadores y sujetos del ensayo y los aspectos relevantes de cualquier acuerdo entre el



promotor y el centro, que han de constar en el contrato previsto en el artículo 30.

1) El plan previsto para el reclutamiento de los sujetos.

2. Las cuestiones indicadas en los párrafos g), h) y k) del apartado anterior deberán ser evaluadas para cada uno de los centros implicados en el ensayo clínico.

Artículo 18. *Procedimiento para la emisión del dictamen en ensayos unicéntricos.*

1. En el caso de los ensayos clínicos unicéntricos, la solicitud se presentará ante el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente. Éste, en el plazo de 10 días naturales, verificará que la solicitud reúne los requisitos previstos en el artículo 16 y, sin perjuicio de su subsanación cuando proceda, comunicará al promotor la admisión a trámite de la solicitud con indicación del calendario de evaluación o, en su caso, su inadmisión a trámite.

2. El Comité Ético de Investigación Clínica dispondrá de un plazo máximo de 60 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite de la solicitud, para comunicar su dictamen motivado al promotor y a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

3. Durante el período establecido en el apartado anterior, el comité podrá solicitar una sola vez información complementaria al promotor; en tal caso se suspenderá el cómputo del plazo de evaluación hasta que se reciba la información solicitada.

4. En el caso de ensayos clínicos que se refieran a medicamentos de terapia génica, de terapia celular somática o que contengan organismos modificados genéticamente, el plazo establecido en el apartado 2 será de 90 días naturales. Dicho plazo podrá prorrogarse por otros 90 días cuando se recabe dictamen de un comité de expertos.

5. En el caso de ensayos clínicos que se refieran a terapia celular xenogénica, no existirá ninguna limitación de plazo para la emisión del dictamen motivado.

Artículo 19. *Dictamen único en ensayos clínicos multicéntricos.*

1. En los ensayos clínicos en los que participen dos o más centros ubicados en España, se emitirá un único dictamen con independencia del número de Comités Éticos de Investigación Clínica implicados.

El dictamen único se adoptará de conformidad con el procedimiento previsto en los apartados siguientes.

2. El promotor presentará la solicitud de evaluación del ensayo ante el Comité Ético de Investigación Clínica que actuará como comité de referencia y que se responsabilizará de la emisión del dictamen único y al resto de los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados.

3. El Comité Ético de Investigación Clínica de referencia, en el plazo máximo de 10 días naturales, verificará que la solicitud reúne los requisitos previstos en el artículo 16 y, sin perjuicio de su subsanación cuando proceda, comunicará al promotor y a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados en el ensayo la admisión a trámite de la solicitud con indicación del calendario de evaluación o, en su caso, su inadmisión a trámite.

4. El Comité Ético de Investigación Clínica de referencia dispondrá de un plazo máximo de 60 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite al promotor para



comunicar su dictamen motivado al promotor, a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y a los demás comités implicados en el ensayo. Cada comité implicado remitirá con tiempo suficiente al comité de referencia un informe sobre los aspectos locales del ensayo, así como sobre cualquier otro aspecto del ensayo que considere relevante.

5. Durante el período establecido en el apartado anterior, el Comité Ético de Investigación Clínica de referencia podrá solicitar una sola vez información complementaria al promotor; en tal caso se suspenderá el cómputo del plazo de evaluación hasta que se reciba la información solicitada. Dicha información se presentará también a los demás comités implicados.

6. Los informes de los demás comités implicados deberán ser tenidos en cuenta por el Comité Ético de Investigación Clínica de referencia para la emisión del dictamen único, que habrá de ser motivado, especialmente, en caso de discrepar de la opinión de otro comité sobre cualquier aspecto del ensayo, pero sólo vincularán al comité de referencia respecto a los aspectos locales.

7. En el caso de ensayos clínicos que se refieran a medicamentos de terapia génica, de terapia celular somática o que contengan organismos modificados genéticamente, el plazo establecido en el apartado 4 será de 90 días naturales. Dicho plazo podrá prorrogarse por otros 90 días cuando se recabe dictamen de un comité de expertos.

8. En el caso de ensayos clínicos que se refieran a terapia celular xenogénica, no existirá ninguna limitación de plazo para la emisión del dictamen motivado.

SECCIÓN 3ª. DE LA AUTORIZACIÓN DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Artículo 20. *Iniciación del procedimiento.*

1. La autorización del ensayo clínico deberá solicitarse mediante escrito del promotor dirigido al Director de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo con las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

2. La solicitud deberá acompañarse de la siguiente documentación:

- a) Protocolo del ensayo.
- b) Manual del investigador.
- c) Hoja de información para los sujetos del ensayo.
- d) Expediente del medicamento en investigación, cuando proceda.
- e) Acreditación del pago de la tasa prevista en el artículo 117.1, grupo V, epígrafe 5.2, de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

3. Además, será necesaria la calificación como producto en fase de investigación clínica para aquellos medicamentos en investigación que se definan en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo. Para la calificación del medicamento como producto en fase de investigación clínica, a los efectos previstos en el artículo 24, se deberá aportar la siguiente documentación:

- a) Formulario de solicitud.



- b) Expediente del medicamento en investigación.
- c) Acreditación del pago de la tasa prevista en el artículo 117.1, grupo V, epígrafe 5.1, de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

Artículo 21. *Validación de la solicitud.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en el plazo de 10 días naturales, verificará que la solicitud reúne los requisitos previstos en el artículo anterior, y notificará al solicitante la admisión a trámite de la solicitud con indicación del procedimiento aplicable, así como del plazo para la notificación de la Resolución.

2. En el caso de que la solicitud no reúna los requisitos establecidos en el apartado anterior, se requerirá al solicitante para que subsane las deficiencias en el plazo máximo de 10 días, con indicación de que, si así no lo hiciera, se archivará la solicitud previa Resolución que se dictará en los términos establecidos en el artículo 42 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico para las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

3. En el plazo de 10 días naturales, a contar desde la presentación de la documentación requerida, se notificará al solicitante la admisión a trámite de su solicitud en los términos previstos en el apartado 1 de este artículo o, en su caso, su inadmisión a trámite.

Artículo 22. *Procedimiento ordinario.*

1. La autorización se entenderá otorgada si en el plazo de 60 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite de la solicitud, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no comunica objeciones motivadas al solicitante siempre y cuando se haya notificado de forma previa a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica y la conformidad de la dirección de los centros participantes en el ensayo.

2. En el caso de que se comuniquen objeciones motivadas, el solicitante dispondrá del plazo de 15 días naturales para modificar su solicitud de acuerdo con las objeciones planteadas o, en caso de discrepancia con dichas objeciones, efectuar las alegaciones y presentar los documentos que estime pertinentes en apoyo de su solicitud.

Transcurrido el plazo establecido en el párrafo anterior sin que el solicitante haya modificado la solicitud o presentado alegaciones, se le entenderá desistido de su solicitud.

3. A la vista de la modificación propuesta por el solicitante o, en su caso, de sus alegaciones, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitirá Resolución expresa, autorizando o denegando el ensayo, que deberá ser notificada al solicitante en el plazo de 15 días a contar desde la entrada en su registro general del escrito de modificación o alegaciones.

4. La autorización del ensayo clínico se entenderá sin perjuicio de la aplicación, cuando proceda, de la legislación vigente sobre la utilización confinada de organismos modificados genéticamente, y la liberación intencional en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente.



Artículo 23. *Procedimientos especiales.*

1. Sin perjuicio de lo previsto en el artículo anterior, no podrá iniciarse un ensayo clínico sin la previa autorización por escrito de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en los siguientes casos:

a) Ensayos clínicos en los que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios haya comunicado objeciones al promotor dentro del plazo establecido en el apartado 1 del artículo anterior.

b) Ensayos clínicos con medicamentos que requieren la calificación de producto en fase de investigación clínica.

c) Ensayos clínicos con medicamentos de terapia génica, terapia celular somática (incluidos los de terapia celular xenogénica), así como todos los medicamentos que contengan organismos modificados genéticamente.

2. En los casos previstos en el apartado anterior, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitirá Resolución expresa que autorice o deniegue el ensayo clínico, de conformidad con el procedimiento y los plazos previstos en el artículo 22, con las particularidades que se establecen en los apartados 3 y 4 siguientes.

Una vez transcurrido el plazo correspondiente sin que se notifique al interesado la Resolución, se podrá entender desestimada la solicitud.

3. En los ensayos clínicos con medicamentos de terapia génica, terapia celular somática (excluidos los de terapia celular xenogénica), así como todos los medicamentos que contengan organismos modificados genéticamente, el plazo máximo para autorizar expresamente el ensayo clínico será de 90 días naturales. Dicho plazo se ampliará en 90 días naturales cuando resulte preceptivo recabar algún informe de acuerdo con la normativa vigente.

4. En los ensayos clínicos con medicamentos de terapia celular xenogénica, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no tendrá límite temporal para la comunicación de objeciones ni para la autorización o denegación del ensayo.

Artículo 24. *Productos en fase de investigación clínica.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, cuando autorice un ensayo clínico con un medicamento en investigación, hará constar en la autorización del ensayo la calificación de dicho medicamento como producto en fase de investigación clínica, en los casos que proceda.

2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantendrá un registro actualizado de los medicamentos en investigación calificados como productos en fase de investigación clínica, en el que se enumerarán las indicaciones concretas que pueden ser objeto de investigación clínica, así como las limitaciones, plazos, condiciones y garantías que, en su caso, se establezcan.

3. Para la autorización de posteriores ensayos clínicos con un medicamento en investigación previamente calificado como producto en fase de investigación clínica deberá actualizarse, cuando resulte necesario, la documentación citada en el artículo 20.3 conforme a las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de



la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

Las solicitudes que se acojan a lo dispuesto en el párrafo anterior harán referencia a dichas circunstancias.

Artículo 25. *Modificación de las condiciones de autorización de ensayos clínicos.*

1. Cualquier modificación en las condiciones autorizadas para un ensayo clínico que se considere relevante no podrá llevarse a efecto sin el previo dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Sin perjuicio de lo anterior, si la modificación se refiere exclusivamente a documentos específicos que deben ser evaluados por el Comité Ético de Investigación Clínica, únicamente se requerirá el dictamen favorable de dicho comité para su aplicación. Por el contrario, si la modificación se refiere a la documentación que deba ser evaluada únicamente por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, solamente se requerirá la autorización de ésta.

Si se dieran circunstancias que pudieran poner en peligro la seguridad de los sujetos, el promotor y el investigador adoptarán las medidas urgentes oportunas para proteger a los sujetos de cualquier riesgo inmediato. El promotor informará lo antes posible tanto a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados en el ensayo de dichas circunstancias y de las medidas adoptadas.

2. Se consideran modificaciones relevantes aquellas que se detallen en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

3. La solicitud deberá presentarse por escrito, fechada y firmada por el promotor e investigador, ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y ante los Comités Éticos de Investigación Clínica correspondientes. La solicitud se adecuará a lo establecido en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

4. El dictamen previo se adoptará conforme al procedimiento establecido en los artículos 18 y 19. No obstante:

a) El Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente dispondrá de un plazo máximo de 35 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite de la solicitud, para comunicar su dictamen motivado al promotor, al Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica, a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y, en el caso de ensayos multicéntricos, a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados.

b) En los ensayos multicéntricos, el informe de los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados distintos del comité de referencia sólo resultará preceptivo cuando la modificación suponga la incorporación de nuevos centros o investigadores principales al ensayo, y sólo será vinculante en los aspectos locales del ensayo. Sólo será necesario el informe del comité ético correspondiente al centro o investigador que se incorpore.

5. La autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se adoptará conforme al procedimiento establecido en los artículos 21, 22 y 23. No obstante, la autorización se entenderá otorgada si en el plazo de 35 días naturales, a contar desde la noti-



ficación de la admisión a trámite de la solicitud, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no comunica objeciones motivadas al solicitante.

6. En caso de modificaciones en ensayos clínicos con medicamentos de terapia génica, de terapia celular somática (incluidos los de terapia celular xenogénica), así como todos los medicamentos que contengan organismos modificados genéticamente, los plazos para su autorización podrán ser ampliados, notificando al promotor el nuevo plazo.

Artículo 26. *Suspensión y revocación de la autorización del ensayo clínico.*

1. La autorización del ensayo clínico se suspenderá o revocará, de oficio o a petición justificada del promotor, mediante Resolución de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en los siguientes supuestos:

- a) Si se viola la Ley.
- b) Si se alteran las condiciones de su autorización.
- c) Si no se cumplen los principios éticos recogidos en el artículo 60 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.
- d) Para proteger a los sujetos del ensayo.
- e) En defensa de la salud pública.

2. La Resolución por la que se suspenda o revoque la autorización del ensayo se adoptará previa instrucción del oportuno procedimiento, con audiencia al interesado que deberá pronunciarse en el plazo de siete días a contar desde la notificación del inicio del procedimiento.

Una vez adoptada la Resolución citada en el párrafo anterior, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios notificará la decisión adoptada, con expresa indicación de los motivos, a los Comités Éticos de Investigación Clínica participantes, a la Comisión Europea, a la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos, a las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas y a las autoridades sanitarias de los demás Estados miembros.

3. Las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas, por propia iniciativa o a propuesta del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente, podrán resolver la suspensión cautelar del ensayo clínico en los casos previstos en el apartado 1, y lo notificarán de inmediato a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, la cual, conforme a lo establecido en el apartado 2, resolverá la suspensión o revocación de la autorización del ensayo o, en su caso, el levantamiento de la medida cautelar.

Artículo 27. *Informe final del ensayo clínico.*

1. Una vez finalizada la realización del ensayo clínico, en el plazo de 90 días, el promotor notificará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y a los comités éticos implicados el final del ensayo.

2. En caso de terminación anticipada, en el plazo de 15 días el promotor remitirá a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados un informe que incluya los datos obtenidos hasta el momento de su conclusión anticipada, así como los motivos de ésta, y en su caso las medidas adoptadas en relación con los sujetos participantes en el ensayo.



3. En el plazo de un año desde el final del ensayo, el promotor remitirá a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados un resumen del informe final sobre los resultados del ensayo.

4. Cuando la duración del ensayo sea superior a un año, será necesario además que el promotor remita un informe anual sobre la marcha del ensayo.

5. En todos los casos se seguirán las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

CAPÍTULO V

Del uso compasivo

Artículo 28. *Uso compasivo de medicamentos.*

1. *Se entiende por uso compasivo de medicamentos la utilización en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico de medicamentos en investigación, incluidas especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas, cuando el médico bajo su exclusiva responsabilidad considere indispensable su utilización.*

2. *Para utilizar un medicamento bajo las condiciones de uso compasivo se requerirá el consentimiento informado del paciente o de su representante legal, un informe clínico en el que el médico justifique la necesidad de dicho tratamiento, la conformidad del director del centro donde se vaya a aplicar el tratamiento y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.*

3. *El médico responsable comunicará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios los resultados del tratamiento, así como las sospechas de reacciones adversas que puedan ser debidas a éste.*

Derogado por disp. derog. única.j) de Real Decreto núm. 1345/2007, de 11 octubre .

Artículo 29. *Continuación del tratamiento tras la finalización del ensayo.*

Una vez finalizado el ensayo, toda continuación en la administración del medicamento en investigación, en tanto no se autorice el medicamento para esas condiciones de uso, se registrará por las normas establecidas para el uso compasivo en el artículo anterior.

Derogado por disp. derog. única.j) de Real Decreto núm. 1345/2007, de 11 octubre .

CAPÍTULO VI

Aspectos económicos

Artículo 30. *Aspectos económicos del ensayo clínico.*

1. Todos los aspectos económicos relacionados con el ensayo clínico quedarán reflejados en un contrato entre el promotor y cada uno de los centros donde se vaya a realizar el ensayo. Esta docu-



mentación se pondrá a disposición del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente.

2. Las Administraciones sanitarias competentes para cada Servicio de Salud establecerán los requisitos comunes y condiciones de financiación, así como el modelo de contrato de conformidad con los principios generales de coordinación que acuerde el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

3. En el contrato constará el presupuesto inicial del ensayo, que especificará los costes indirectos que aplicará el centro, así como los costes directos extraordinarios, considerando como tales aquellos gastos ajenos a los que hubiera habido si el sujeto no hubiera participado en el ensayo, como análisis y exploraciones complementarias añadidas, cambios en la duración de la atención a los enfermos, reembolso por gastos a los pacientes, compra de aparatos y compensación para los sujetos del ensayo e investigadores. También constarán los términos y plazos de los pagos, así como cualquier otra responsabilidad subsidiaria que contraigan las partes.

CAPÍTULO VII

Medicamentos en investigación

Artículo 31. *Fabricación.*

1. La fabricación de medicamentos no autorizados en España para su utilización en el ámbito de un ensayo clínico únicamente podrá realizarse previa autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Esta autorización estará vigente durante el tiempo de realización del ensayo clínico en el que se utilicen.

2. El fabricante de un medicamento en investigación ha de estar autorizado para el ejercicio de su actividad de acuerdo con lo establecido en el Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre, por el que se desarrolla y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía de calidad de su fabricación industrial.

3. En el caso de que alguna de las fases de la fabricación, como el acondicionamiento final, se realicen en un servicio de farmacia hospitalario, dicho servicio quedará excluido de la autorización contemplada en el apartado 2.

4. En todas las fases de la fabricación de un medicamento en investigación se han de seguir las normas de correcta fabricación de medicamentos en la Unión Europea, incluido su anexo 13, publicadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

Artículo 32. *Importación.*

1. La importación de medicamentos en investigación, para su utilización en el ámbito de un ensayo clínico, únicamente podrá realizarse previa autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

2. El laboratorio farmacéutico importador garantizará que el medicamento ha sido elaborado por un fabricante debidamente autorizado en el país de origen y que cumple normas de correcta fabricación, al menos equivalentes a las establecidas por la Unión Europea, sin perjuicio de la responsabilidad del promotor establecida en el artículo 35.



3. La solicitud de fabricación o importación de medicamentos en investigación podrá solicitarse en unidad de acto con la solicitud de realización del ensayo clínico al que estén destinados.

La fabricación o importación de medicamentos hemoderivados, estupefacientes o psicótrópos se regirán por su normativa específica en la materia.

Artículo 33. *Etiquetado.*

El etiquetado de los medicamentos en investigación deberá figurar al menos en lengua española oficial del Estado y adecuarse a lo establecido en el anexo 13 de las de normas de correcta fabricación de medicamentos en la Unión Europea.

CAPÍTULO VIII

Normas de buena práctica clínica

Artículo 34. *Normas de buena práctica clínica.*

Todos los ensayos clínicos con medicamentos que se realicen en España deberán llevarse a cabo de acuerdo con las normas de buena práctica clínica publicadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo, siempre que no se opongan a lo dispuesto en este Real Decreto.

Artículo 35. *Promotor.*

1. El promotor o su representante legal habrá de estar establecido en uno de los Estados miembros de la Unión Europea.

2. Corresponde al promotor firmar las solicitudes de dictamen y autorización dirigidas al Comité Ético de Investigación Clínica y a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

3. Son responsabilidades del promotor:

a) Establecer y mantener un sistema de garantías y control de calidad, con procedimientos normalizados de trabajo escritos, de forma que los ensayos sean realizados y los datos generados, documentados y comunicados de acuerdo con el protocolo, las normas de buena práctica clínica y lo dispuesto en este Real Decreto.

b) Firmar, junto con el investigador que corresponda, el protocolo y cualquiera de sus modificaciones.

c) Seleccionar al investigador más adecuado según su cualificación y medios disponibles, y asegurarse de que éste llevará a cabo el estudio tal como está especificado en el protocolo.

d) Proporcionar la información básica y clínica disponible del producto en investigación y actualizarla a lo largo del ensayo.

e) Solicitar el dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, así como suministrarles la información y recabar las autorizaciones que procedan, sin perjuicio de la comunicación a las Comunidades Autónomas, en caso de modificación o violación del protocolo o interrupción del ensayo, y las razones para ello.

f) Suministrar de forma gratuita los medicamentos en investigación, garantizar que se han



cumplido las normas de correcta fabricación y que las muestras están adecuadamente envasadas y etiquetadas. También es responsable de la conservación de muestras y sus protocolos de fabricación y control, del registro de las muestras entregadas y de asegurarse que en el centro donde se realiza el ensayo existirá un procedimiento correcto de manejo, conservación y uso de dichas muestras.

Excepcionalmente, se podrán acordar con el centro otras vías de suministro.

g) Designar al monitor que vigilará la marcha del ensayo.

h) Comunicar a las autoridades sanitarias, a los investigadores y a los Comités Éticos de Investigación Clínica involucrados en el ensayo las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas de conformidad con lo establecido en los artículos 43 a 46.

i) Proporcionar al investigador y al Comité Ético de Investigación Clínica, de forma inmediata, cualquier información de importancia a la que tenga acceso durante el ensayo.

j) Proporcionar compensación económica a los sujetos en caso de lesión o muerte relacionadas con el ensayo. Proporcionar al investigador cobertura legal y económica en estos casos excepto cuando la lesión sea consecuencia de negligencia o mala práctica del investigador.

k) Acordar con el investigador las obligaciones en cuanto al tratamiento de datos, elaboración de informes y publicación de resultados. En cualquier caso, el promotor es responsable de elaborar los informes finales o parciales del ensayo y comunicarlos a quien corresponda.

l) El promotor dispondrá de un punto de contacto, donde los sujetos del ensayo puedan obtener mayor información sobre éste, que podrá delegar en el investigador.

Artículo 36. *Monitor.*

Son responsabilidades del monitor:

a) Trabajar de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo del promotor, visitar al investigador antes, durante y después del ensayo para comprobar el cumplimiento del protocolo, garantizar que los datos son registrados de forma correcta y completa, así como asegurarse de que se ha obtenido el consentimiento informado de todos los sujetos antes de su inclusión en el ensayo.

b) Cerciorarse de que los investigadores y el centro donde se realizará la investigación son adecuados para este propósito durante el período de realización del ensayo.

c) Asegurarse de que tanto el investigador principal como sus colaboradores han sido informados adecuadamente y garantizar en todo momento una comunicación rápida entre investigador y promotor.

d) Verificar que el investigador cumple el protocolo y todas sus modificaciones aprobadas.

e) Comprobar que el almacenamiento, distribución, devolución y documentación de los medicamentos en investigación es seguro y adecuado.

f) Remitir al promotor informes de las visitas de monitorización y de todos los contactos relevantes con el investigador.

Artículo 37. *Investigador.*

1. El investigador dirige y se responsabiliza de la realización práctica del ensayo clínico en



un centro, y firma junto con el promotor la solicitud, corresponsabilizándose con él.

2. Solamente podrá actuar como investigador un médico o persona que ejerza una profesión reconocida en España para llevar a cabo las investigaciones en razón de su formación científica y de su experiencia en la atención sanitaria requerida.

3. Son responsabilidades del investigador:

- a) Estar de acuerdo y firmar junto con el promotor el protocolo del ensayo.
- b) Conocer a fondo las propiedades de los medicamentos en investigación.
- c) Garantizar que el consentimiento informado se recoge de conformidad a lo establecido en este Real Decreto.
- d) Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta y garantizar su veracidad.
- e) Notificar inmediatamente los acontecimientos adversos graves o inesperados al promotor.
- f) Garantizar que todas las personas implicadas respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los sujetos del ensayo, así como la protección de sus datos de carácter personal.
- g) Informar regularmente al Comité Ético de Investigación Clínica de la marcha del ensayo.
- h) Corresponsabilizarse con el promotor de la elaboración del informe final del ensayo, dando su acuerdo con su firma.

Artículo 38. *Publicaciones.*

1. El promotor está obligado a publicar los resultados, tanto positivos como negativos, de los ensayos clínicos autorizados en revistas científicas y con mención al Comité Ético de Investigación Clínica que aprobó el estudio.

2. Cuando se hagan públicos estudios y trabajos de investigación sobre medicamentos, dirigidos a la comunidad científica, se harán constar los fondos obtenidos por el autor por o para su realización y la fuente de financiación.

3. Se mantendrá en todo momento el anonimato de los sujetos participantes en el ensayo.

4. Los resultados o conclusiones de los ensayos clínicos se comunicarán preferentemente en publicaciones científicas antes de ser divulgados al público no sanitario. No se darán a conocer de modo prematuro o sensacionalista tratamientos de eficacia todavía no determinada, ni se exagerará ésta.

5. La publicidad de medicamentos en investigación queda terminantemente prohibida, tal como se establece en la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, el Real Decreto 1416/1994, de 25 de junio, por el que se regula la publicidad de los medicamentos, el Real Decreto 1907/1996, de 2 de agosto, sobre publicidad y promoción comercial de productos, actividades o servicios con pretendida finalidad sanitaria, y la Ley 34/1988, de 11 de noviembre, General de Publicidad.

Artículo 39. *Archivo de la documentación del ensayo clínico.*

Los documentos que constituyen el archivo maestro de un ensayo clínico deberán conservarse durante el tiempo y conforme a las especificaciones establecidas en las Instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión



Europea que publicará el Ministerio de sanidad y Consumo.

CAPÍTULO IX

Verificación del cumplimiento de las normas de buena práctica clínica

Artículo 40. *Inspecciones.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y las autoridades sanitarias competentes de las Comunidades Autónomas, en el ámbito de sus respectivas competencias, verificarán la aplicación de este Real Decreto, de las normas de buena práctica clínica y de las normas de correcta fabricación en los ensayos clínicos que se realicen en España, a través de las correspondientes inspecciones.

2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informará a la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos de las inspecciones efectuadas y de sus resultados.

Asimismo, será responsable de la introducción de los datos relativos a inspecciones en la base de datos europea de ensayos clínicos EUDRACT, de acuerdo con lo especificado en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

3. Las inspecciones serán llevadas a cabo por inspectores debidamente cualificados y designados para tal efecto en los lugares relacionados con la realización de los ensayos clínicos y, entre otros, en el centro o centros en los que se lleve a cabo el ensayo, el lugar de fabricación del medicamento en investigación, cualquier laboratorio de análisis utilizado en el ensayo clínico y/o en las instalaciones del promotor.

4. Tras la inspección se elaborará un informe que se pondrá a disposición de los inspeccionados. También se podrá poner a disposición del Comité Ético de Investigación Clínica implicado, de las autoridades competentes en España y demás Estados miembros de la Unión Europea y de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos.

5. Corresponde a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recabar la colaboración de las autoridades competentes de otros Estados miembros de la Unión Europea y terceros Estados para la inspección del centro del ensayo, instalaciones del promotor o instalaciones del fabricante del medicamento en investigación establecido fuera del territorio nacional.

CAPÍTULO X

Comunicaciones

Artículo 41. *Bases de datos.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se responsabilizará de la inclusión en la base de datos europea de ensayos clínicos EUDRACT de los datos relativos a los ensayos clínicos que se lleven a cabo en el territorio nacional, de acuerdo con lo establecido en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, las



directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se responsabilizará de mantener actualizada su base de datos de los ensayos clínicos autorizados que se lleven a cabo en el territorio nacional. Las autoridades competentes de las Comunidades Autónomas tendrán acceso a los datos relativos a los ensayos que se realicen en su ámbito territorial.

3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios pondrá a disposición de los ciudadanos a través de su página web información referente al título del ensayo, promotor, centros implicados, patología y población en estudio de los ensayos clínicos autorizados.

Se considerará que no existe oposición, por parte del promotor del ensayo, a la publicación de los datos antes indicados de los ensayos promovidos por él, siempre que no se haga indicación expresa en su contra en la solicitud de autorización del ensayo clínico dirigida a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

CAPÍTULO XI

De la vigilancia de la seguridad de los medicamentos en investigación

Artículo 42. *Obligaciones de los investigadores en el registro y comunicación de acontecimientos adversos.*

1. El investigador comunicará inmediatamente al promotor todos los acontecimientos adversos graves, salvo cuando se trate de los señalados en el protocolo o en el manual del investigador como acontecimientos que no requieran comunicación inmediata. La comunicación inicial irá seguida de comunicaciones escritas pormenorizadas. En las comunicaciones iniciales y en las de seguimiento se identificará a los sujetos del ensayo mediante un número de código específico para cada uno de ellos.

2. Los acontecimientos adversos y/o los resultados de laboratorio anómalos calificados en el protocolo como determinantes para las evaluaciones de seguridad se comunicarán al promotor con arreglo a los requisitos de comunicación y dentro de los períodos especificados en el protocolo.

3. En caso de que se haya comunicado un fallecimiento de un sujeto participante en un ensayo clínico, el investigador proporcionará al promotor y a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados toda la información complementaria que le soliciten.

Artículo 43. *Obligaciones del promotor en el registro, evaluación y comunicación de acontecimientos adversos.*

1. El promotor mantendrá unos registros detallados de todos los acontecimientos adversos que le sean comunicados por los investigadores. Estos registros se presentarán a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios cuando ésta así lo solicite.

2. El promotor tiene la obligación de evaluar de forma continua la seguridad de los medicamentos en investigación utilizando toda la información a su alcance. Asimismo, debe comunicar sin tardanza a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas donde se realice el ensayo clínico y a los Comités Éti-



cos de Investigación Clínica implicados cualquier información importante que afecte a la seguridad del medicamento en investigación. Dicha comunicación se realizará según los criterios que se especifican en los artículos siguientes y de acuerdo con los procedimientos establecidos en las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España o, en su caso, directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

3. La comunicación de información de seguridad del promotor a los investigadores seguirá lo especificado en las normas de buena práctica clínica.

Artículo 44. Notificación expeditiva de casos individuales de sospecha de reacción adversa a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

1. El promotor notificará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios todas las sospechas de reacciones adversas graves y a la vez inesperadas asociadas a los medicamentos en investigación, tanto si ocurren en España como en otros Estados, y tanto si han ocurrido en el ensayo clínico autorizado como en otros ensayos clínicos o en un contexto de uso diferente, siempre que dichos medicamentos no se encuentren comercializados en España. Para los productos comercializados, incluyendo el medicamento utilizado como control o los medicamentos utilizados como concomitantes, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitirá unas directrices específicas que tendrán en cuenta los requerimientos de farmacovigilancia al objeto de evitar posibles duplicaciones en la notificación.

2. El plazo máximo de notificación será de 15 días naturales a partir del momento en que el promotor haya tenido conocimiento de la sospecha de reacción adversa. Cuando la sospecha de reacción adversa grave e inesperada haya ocasionado la muerte del sujeto, o puesto en peligro su vida, el promotor informará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo máximo de siete días naturales a partir del momento en que el promotor tenga conocimiento del caso. Dicha información deberá ser completada, en lo posible, en los ocho días siguientes.

3. Cuando las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas ocurran en un ensayo clínico doble ciego, se deberá desvelar el código de tratamiento de ese paciente concreto a efectos de notificación. Siempre que sea posible, se mantendrá el carácter ciego para el investigador, y para las personas encargadas del análisis e interpretación de los resultados, así como de la elaboración de las conclusiones del estudio. En aquellos casos en que se considere que este sistema de notificación pueda interferir con la validez del estudio, podrá acordarse con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios un sistema de notificación específico.

4. Las sospechas de reacciones adversas atribuibles a placebo no estarán sujetas a este sistema de notificación individualizada.

5. Las notificaciones se realizarán preferiblemente utilizando el formato electrónico estándar europeo. Cuando esto no sea posible, debido a un motivo justificado, se utilizará el formulario de notificación en papel para las notificaciones de sospechas de reacción adversa que ocurran en España. Para las notificaciones de sospechas de reacción adversa que ocurran fuera de España, podrá utilizarse un formulario estándar internacional. Las notificaciones que ocurran en España, con independencia del formato utilizado, tendrán que ser comunicadas en la



lengua española oficial del Estado.

6. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantendrá una red de proceso de datos para registrar todas las sospechas de reacciones adversas graves inesperadas de un medicamento en investigación de las cuales tenga conocimiento. Dicha red permitirá, además de la recepción de comunicaciones electrónicas, el acceso en tiempo real de las Comunidades Autónomas y la comunicación electrónica a la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos de las sospechas de reacciones adversas graves inesperadas que hayan ocurrido en España.

Artículo 45. Notificación expeditiva de casos individuales de sospecha de reacción adversa a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas.

1. El promotor notificará a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas en cuyo territorio se esté realizando el ensayo, de forma individual y en el plazo máximo de 15 días, todas las sospechas de reacciones adversas que sean a la vez graves e inesperadas asociadas al medicamento en investigación y que hayan ocurrido en pacientes seleccionados en sus respectivos ámbitos territoriales. Este plazo máximo será de siete días cuando se trate de sospechas de reacciones adversas que produzcan la muerte o amenacen la vida. Para los medicamentos comercializados, incluyendo el utilizado como control o los utilizados como concomitantes, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitirá unas directrices específicas que tendrán en cuenta los requerimientos de farmacovigilancia al objeto de evitar posibles duplicaciones en la notificación.

2. El promotor notificará cualquier otra información sobre reacciones adversas graves e inesperadas asociadas al medicamento en investigación cuando así lo dispongan las normativas específicas de las Comunidades Autónomas y, en cualquier caso, si la información supone un cambio importante en el perfil de seguridad del producto investigado.

3. Cuando el promotor realice la comunicación en formato electrónico no será precisa la notificación a las Comunidades Autónomas, dado que dicha información les será accesible en tiempo real a través de la red de proceso de datos.

Artículo 46. Notificación expeditiva de casos individuales de sospecha de reacción adversa a los Comités Éticos de Investigación Clínica.

1. El promotor notificará a los comités éticos implicados, de forma individual y en el plazo máximo de 15 días, todas las sospechas de reacciones adversas que sean a la vez graves e inesperadas asociadas al medicamento en investigación y que hayan ocurrido en pacientes seleccionados en sus respectivos ámbitos. El plazo máximo será de siete días cuando se trate de sospechas de reacciones adversas que produzcan la muerte o amenacen la vida.

2. El promotor notificará cualquier otra información sobre reacciones adversas graves e inesperadas asociadas al medicamento de investigación cuando así lo dispongan los comités éticos implicados en el momento del dictamen favorable del estudio y, en cualquier caso, si la información supone un cambio importante en el perfil de seguridad del producto investigado. Los comités éticos implicados podrán establecer que esta información adicional le sea



suministrada periódicamente de forma resumida. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en consonancia con las disposiciones europeas, publicará las correspondientes directrices para orientar a los promotores.

Artículo 47. *Informes periódicos de seguridad.*

1. Adicionalmente a la notificación expeditiva, los promotores de ensayos clínicos prepararán un informe periódico en el que se evalúe la seguridad del medicamento en investigación teniendo en cuenta toda la información disponible.

2. El informe periódico de seguridad se presentará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas correspondientes y a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados, anualmente hasta el final del ensayo y siempre que lo soliciten las autoridades sanitarias o los comités éticos implicados.

3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios determinará el formato del informe periódico de seguridad teniendo en cuenta la normativa europea al respecto. El informe periódico de seguridad no sustituirá a la solicitud de modificaciones a los documentos del ensayo, que seguirá su procedimiento específico.

4. Sin perjuicio de la periodicidad señalada para los informes de seguridad, el promotor preparará un informe de evaluación «ad hoc» siempre que exista un problema de seguridad relevante. Dicho informe se presentará sin tardanza a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas y a los Comités Éticos de Investigación Clínica concernidos.

5. El informe periódico de seguridad podrá ser una parte del informe anual y final correspondientes o bien ser preparado de forma independiente.

CAPÍTULO XII

Infracciones

Artículo 48. *Infracciones administrativas en materia de ensayos clínicos.*

Constituirán infracciones administrativas las previstas en el artículo 108 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, y serán sancionadas de acuerdo con el artículo 109 de la misma Ley.

Disposición adicional única. Ensayos clínicos con productos sanitarios.

Los ensayos clínicos con productos sanitarios se regirán por los principios recogidos en este Real Decreto en lo que les resulte de aplicación.

Disposición transitoria primera. Régimen transitorio.

Los procedimientos iniciados con anterioridad a la entrada en vigor de este Real Decreto se regirán por lo establecido en el Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos.



Disposición transitoria segunda. Aplicación de este Real Decreto al ámbito de los servicios sanitarios de las Fuerzas Armadas.

En tanto no se desarrollen las previsiones contenidas en la disposición adicional segunda de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, en la aplicación de este Real Decreto al ámbito de los servicios sanitarios de las Fuerzas Armadas se observarán las siguientes normas:

a) Corresponderá al Ministerio de Sanidad y Consumo la acreditación de los Comités Éticos de Investigación Clínica.

b) El Ministerio de Defensa, a través de la Inspección General de Sanidad de la Defensa, ejercerá las competencias en materia de inspección, recepción de comunicaciones y notificaciones y las demás que este Real Decreto atribuye a las Comunidades Autónomas.

Disposición derogatoria única. Derogación normativa.

Queda derogado el Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos, sin perjuicio de lo dispuesto en la disposición transitoria primera, así como cualquier otra disposición de igual o inferior rango que se oponga a lo dispuesto en este Real Decreto.

Disposición final primera. Título habilitante.

Este Real Decreto tiene carácter de legislación sobre productos farmacéuticos a los efectos previstos en el artículo 149.1.16ª de la Constitución Española, y se adopta en desarrollo del título III de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

Disposición final segunda. Facultad de desarrollo.

Se faculta al Ministro de Sanidad y Consumo para dictar las disposiciones necesarias para el desarrollo de este Real Decreto, conforme al avance de los conocimientos científicos y técnicos y de acuerdo con las orientaciones de la Unión Europea.

Asimismo, se faculta al Ministro de Sanidad y Consumo para la adopción de las normas de buena práctica clínica y las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España, de acuerdo con las directrices que adopte la Comisión Europea.

Disposición final tercera. Entrada en vigor.

El presente Real Decreto entrará en vigor el día 1 de mayo de 2004.

Afectado por:

- **art. 9**
 - ap. 2 modificado por disp. final 1 de Real Decreto núm. 590/2005, de 20 mayo
- **art. 28**
 - Derogado por disp. derog. única j) de Real Decreto núm. 1345/2007, de 11 octubre
- **art. 29**
 - Derogado por disp. derog. única j) de Real Decreto núm. 1345/2007, de 11 octubre
- **art. 30**
 - Aplicado por Resolución de 9 diciembre 2005.

ABREVIATURAS



- AA: Acontecimiento adverso
- AAG: Acontecimiento adverso grave
- ADN: Ácido Desoxisínucleico
- ADNc: Ácido Desoxisínucleico monocatenario
- AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Farmacéuticos
- AMM: Asamblea Médica Mundial
- ARN: Ácido ribonucleico
- ARNm: Ácido ribonucleico monocatenario
- BPC: Buenas Prácticas Clínicas
- CAIBER: El Consorcio de Apoyo a la Investigación Biomédica en Red.
- CCAA: Comunidades Autónomas
- CD (CD-ROM): Compact disc (Compact Disc Read only Memory)
- CE: Comisión Europea
- CEI: Comité Ética de Investigación
- CEIC: Comité Ética de Investigación Clínica
- CHMP: Committee for Medical Products for Human Use
- CI: Consentimiento Informado
- CMD/DMC: Comité de monitorización de datos (Data monitoring committee)
- CPMP: Committee for Proprietary Medicinal Products
- CRD (CRF): Cuaderno de recogida de datos (Case Report Form)
- CRF-e: Cuaderno de recogida de datos electrónicos
- CRO: Contract Research Organization. Organización por Contrato
- CTI: Comité Técnico de Inspección.
- CYP2D6: Isoenzima del citocromo CYP450.
- DCI: Denominación Común Internacional
- DSUR: Development Safety Update Report
- EC (EECC): Ensayos Clínicos
- EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor
- EMA (EMA): Agencia Europea de Medicamentos
- EudraCT: Identificación única para cualquier EC, organizado en un centro ubicado en UE
- EVCTM: EudraVigilance Clinical Trial Module
- EVPM: EudraVigilance post-marketing
- EVMPD: EudraVigilance medicinal product dictionary
- FDA: Food and Drug Administration
- GISSI: Ensayos de antitrombóticos para Infarto miocárdico
- HER2: Receptor epidérmico humano. Factor predictor de respuesta en cáncer de mama.
- HIP: Hoja de Información
- IC: Investigación Clínica
- ICH: International Conference in Harmonization



- ICSR: Individual case safety report
- IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
- IMPD: Investigational Medicinal Product Dossier. Manual del Investigador.
- IOP: Investigación Orientada al Paciente
- IP: Investigador Principal
- IRB: Institutional Review Boards
- ISIS: Ensayos de antitrombóticos para Infarto miocardio
- KRAS: Gen K-ras. Su estado mutacional, es factor pronóstico en el cáncer colorrectal
- MI: Manual del Investigador. (Capítulo 6)
- MI: Medicamento en investigación (capítulo 12)
- MINDACT: Microarray In Node Negative Disease may Avoid Chemo Therapy
- MNI: Medicamento no en investigación
- MSC: Ministerio de Sanidad y Consumo
- NCF: Normas de Correcta Fabricación
- NCI: National Cancer Institute
- NIH: National Institute of Health
- OMC: Organización Médica Colegial
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.
- PEI: Producto en fase de Investigación
- PNT: Procedimientos Normalizados de Trabajo
- PSUR (IPS): Periodic safety update report (Informe periódico de seguridad).
- RA (RAM): Reacción adversa.(Reacción adversa medicamento)
- RAG: Reacción Adversa Grave
- RAGI: Reacción Adversa Grave Inesperada
- RD: Real Decreto
- RNAi: Interferencia de ácido ribonucleico
- RT-PCR: Reacción de la Cadena de Polimerasa en Transcripción Reversa
- SAGE: Análisis Serial de la Expresión Génica
- SICCEIC: Sistema Informático de Conexión de CEIC
- SNPs: Single Nucleotide Polymorphism
- SOPs: Standart Operating Produres
- T: Investigación Traslacional
- TLD: Toxicidad Limitante de Dosis
- UCI: Unidad Cuidados Intensivos
- UE: Unión Europea
- VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

AGRADECIMIENTOS

Quiero realizar un agradecimiento muy especial a los miembros del CEIC del Área 2 de la Comunidad de Madrid con los que he compartido evaluación, discusión y análisis de ensayos clínicos durante los últimos años. Personalmente agradezco las enseñanzas y vivencias transmitidas por el Dr. Fernando Moldenhauer y el Dr. Juan Alcalá-Zamora, magníficos compañeros que nos ofrecían en cada reunión una nueva oportunidad de aprender metodología, clínica, y ética, mediante discusiones abiertas en las que nada estaba aceptado de antemano y se llegaba a consensos enriquecedores en los que sólo primaba el objetivo de beneficiar al paciente.

Por último, quiero agradecer la implicación del laboratorio Astellas Pharma en la edición y patrocinio de este libro, siendo un nuevo ejemplo de cómo puede cristalizar la colaboración público-privada en iniciativas que mejoran la formación y control de calidad en los investigadores que participan en ensayos clínicos.

Concepción Martínez Nieto

*Miembro CEIC. Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Servicio de Farmacia.
Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.*



Sociedad Española de
Farmacia Hospitalaria



astellas
Leading Light for Life

MASTER
®
LINE

División Editorial

ENSAYOS CLÍNICOS EN ESPAÑA

Los ensayos clínicos en España se realizan conforme a la legislación vigente, cumpliendo la Declaración de Helsinki de acuerdo a los cuatro principios éticos: beneficencia, no maleficiencia, justicia y autonomía, y siguiendo las normas de Buena Práctica Clínica.

Las más recientes innovaciones en el campo de la investigación clínica en nuestro país sugieren la necesidad de realizar información previa a la dispensación farmacéutica al paciente, la incorporación de un sistema de monitorización interna por parte de los centros investigadores, la necesidad de realizar estudios farmacogenéticos, o la realización de estudios en poblaciones como la pediátrica. Innovaciones como éstas contribuirán en un futuro muy cercano a incrementar la calidad de los ensayos clínicos realizados en nuestro país.

Un selecto grupo de profesionales que trabajan activamente en el desarrollo de los ensayos clínicos en España ha designado éstos y otros nuevos conceptos en los distintos capítulos que el lector podrá encontrar a lo largo de este libro.



Sociedad Española de
Farmacia Hospitalaria